
	<p style="text-align: center;">ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ</p>	
---	---	---

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η επίδραση της χορήγησης Προβιοτικών, ως διατροφική παρέμβαση, στο Γλυκαιμικό έλεγχο και στο Λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με Προδιαβήτη και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.
 Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση**

Μαρίας Θ. Γαλάνη
 Ιατρού



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Τμήματος Ιατρικής Σχολής
 Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας - Επιβλέπων Καθηγητής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας- Γαστρεντερολογίας Τμήματος Ιατρικής
 Σχολής Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τσιόπουλος Φώτιος, Γαστρεντερολόγος- Ηπατολόγος Διδάκτωρ Τμήματος Ιατρικής Σχολής
 Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, 2018

	<p>ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ</p>	
---	--	---

Effects of Probiotics administration as a dietary intervention on the Glycemic Control and the Lipidemic Profile of Patients with Pre-diabetes and Diabetes Mellitus type 2. Systematic review and meta-analysis

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	5
Περίληψη.....	6
Abstract	7
Εισαγωγή.....	8
Κεφάλαιο 1	10
1.1. Σακχαρώδης διαβήτης	10
1.2. Επιδημιολογία του ΣΔ.....	11
1.2.1. Επιδημιολογικά στοιχεία για το διαβήτη στην Ελλάδα.....	12
1.3. Αιτιολογικοί παράγοντες.....	13
1.4. Διάγνωση.....	14
1.5. Πρόληψη	15
1.6. Θεραπεία	16
1.7. Επιπλοκές.....	18
1.8. Προδιαβήτης.....	18
Κεφάλαιο 2	20
2.1. Προβιοτικά	20
2.1.1. Χαρακτηρισμός και ταξινόμηση	21
2.1.2. Ασφάλεια.....	22
2.1.3. Εφαρμογή των προβιοτικών στα τρόφιμα.....	22
2.2. Πρεβιοτικά	23
2.2.1. Χαρακτηρισμός πρεβιοτικών ουσιών.....	23
2.2.2. Κριτήρια επιλογής πρεβιοτικών	24
2.2.3. Εφαρμογή των πρεβιοτικών στα τρόφιμα	25
Κεφάλαιο 3	26
3.1. Σκοπός.....	26
3.2. Μεθοδολογία της έρευνας	26
Κεφάλαιο 4	28
Βιβλιογραφική ανασκόπηση	28
4.2. Κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους.....	28
4.3. Μελέτες ανασκόπησης και μετά-ανάλυσης	34
4.4. Μελέτες σε ζώα	43

Συζήτηση - Συμπεράσματα	46
Βιβλιογραφικές αναφορές	48

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη στον επιβλέποντα καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κύριο Ποταμιάνο Σπυρίδωνα για την εμπιστοσύνη, το ενδιαφέρον και την ουσιαστική βοήθεια κατά τη διάρκεια της υλοποίησης της παρούσας διατριβής. Η καθοδήγησή του και οι συμβουλές του ήταν καθοριστικές για το τελικό αποτέλεσμα.

Ευχαριστώ επίσης τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, καθηγητή Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κύριο Καψωριτάκη Ανδρέα και τον Διδάκτορα Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Γαστρεντερολόγο - Ηπατολόγο κύριο Τσίοπουλο Φώτιο, για τις χρήσιμες παρατηρήσεις, υποδείξεις και συμβουλές τους.

Τέλος, είμαι ευγνώμων στην οικογένειά μου για την απεριόριστη αγάπη τους, τη συμπαράσταση, τη στήριξη, το ενδιαφέρον τους και κυρίως την υπομονή και την κατανόησή τους κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αυτής.

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει λάβει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Τα τελευταία χρόνια το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στον ρόλο που κατέχει το εντερικό μικροβίωμα στην παθογένεια των μεταβολικών νοσημάτων και ειδικότερα του σακχαρώδους διαβήτη.

Η παρούσα διατριβή αποτελεί μια συστηματική ανασκόπηση του ρόλου των προβιοτικών στη διαμόρφωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τον προδιαβήτη και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Για τη συλλογή δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων: Pubmed, Cochrane, Embase και Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά και μελετήθηκαν βιβλιογραφικά δεδομένα που δημοσιεύτηκαν κυρίως κατά την τελευταία δεκαετία (έως τον Ιούλιο του 2018). Συγκεκριμένα ερευνήθηκαν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις των προβιοτικών στην υπεργλυκαιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αντιδιαβητική τους αποτελεσματικότητα μέσω της ρύθμισης της έκκρισης και της δραστηρότητας των αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών παραγόντων.

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση κατέδειξε γενικά ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης προβιοτικών (ιδιαίτερα των υποστελεχών του *Lactobacillus*), στη διαχείριση των βιοχημικών παραμέτρων αίματος των σχετιζόμενων με το σακχαρώδη διαβήτη. Τα προβιοτικά έδειξαν ευεργετικές επιδράσεις στο γλυκαιμικό έλεγχο, καθώς όλες οι μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν σημαντική μείωση σε τουλάχιστον ένα από τα καταληκτικά σημεία της τελικής έκβασης που ήταν τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας, μεταγευματικής γλυκόζης αίματος, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και κυκλοφορούσας ινσουλίνης. Όσον αφορά το προφίλ των λιπιδίων, η χορήγηση των προβιοτικών δεν έδειξε σημαντικές αλλαγές.

Απαιτούνται περισσότερες αποδείξεις, ιδιαίτερα από κλινικές δοκιμές για να επιβεβαιωθούν αυτές οι επιδράσεις.

Λέξεις κλειδιά: προβιοτικά, προδιαβήτης, διαβήτης, γλυκαιμικός έλεγχος, λιπιδαιμικό προφίλ

Abstract

Diabetes mellitus has become a global epidemic with high rates of morbidity and mortality. In the recent years, scientific interest has turned to the role of gut microbiota in the pathogenesis of metabolic diseases and in diabetes mellitus in particular.

The present thesis constitutes a systematic review of the role of probiotics in the formation of the parameters related to prediabetes and Type 2 diabetes mellitus. The data bases that were used for data collection were: Pubmed, Cochrane, Embase and Hellenic Diabetological Chronicle whereas bibliographic data published mainly during the last decade (until July 2018) were carefully selected and studied. More specifically, data on the effects of probiotics on hyperglycemia, insulin resistance and their anti-diabetic efficacy through regulation of the secretion and potency of anti-inflammatory and antioxidant agents were investigated.

This systematic review has shown generally beneficial effects of probiotic administration (particularly of *Lactobacillus* subpopulations) in the management of diabetes-related biochemical blood parameters. Probiotics have shown beneficial effects on glycemic control, since all human-studies have shown significant reduction in at least one of the endpoints of the final outcome, such as fasting plasma glucose, postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin and circulating insulin. Regarding the lipid profile, the administration of probiotics did not show any significant changes.

More evidence is required, especially from clinical trials to confirm these effects.

Key words: probiotic, prediabetes, diabetes, glycemic control, lipid profile

Εισαγωγή

Κατά την τελευταία δεκαετία, όλο και περισσότερες έρευνες καταδεικνύουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου ως έναν από τους σημαντικότερους εκκλυτικούς παράγοντες των μεταβολικών διαταραχών, όπως η Παχυσαρκία, η Δυσλιπιδαιμία, ο Προδιαβήτης και ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2. Η παχυσαρκογόνος - δυτικού τύπου - διατροφή μπορεί να μεταβάλλει τη σύνθεση του μικροβιώματος, οδηγώντας στην ενεργοποίηση μηχανισμών που προάγουν τη φλεγμονή και μεταβολικών ενδοτοξιναιμιών που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και τη δημιουργία καρδιομεταβολικών διαταραχών. Στο πλαίσιο αυτό παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον για τον ρόλο των προβιοτικών και της χρήσης τους εκτός από εργαλείο χειραγώγησης των εντερικών βακτηριακών κοινοτήτων (σε λοιμώδη ή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου) και ως μέσο βελτίωσης μεταβολικών παραμέτρων σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και τα λοιπά μείζονα μεταβολικά νοσήματα. Τα εντερικά βακτηριακά προφίλ μπορεί να αποτελέσουν νέους προγνωστικούς παράγοντες της νόσου.

Σύμφωνα με τον Διεθνή Οργανισμό Υγείας, τα προβιοτικά είναι μία ετερογενής κατηγορία «ζωντανών μη παθογόνων μικροοργανισμών, οι οποίοι όταν χορηγούνται σε κατάλληλες ποσότητες συμβάλλουν θετικά στην υγεία του ξενιστή». Μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ευρέως ως προβιοτικά είναι τα Bifido-βακτήρια (δυσχιδογόνα), τα βακτήρια του γαλακτικού οξέος (LAB), γαλακτοκομικά προπιονοβακτήρια, ζυμομύκητες (*saccharomyces boulardii*), βάκιλοι και το στέλεχος Nissle 1917 της *Escherichia coli*. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι θεραπευτικά χρησιμοποιούνται συνήθως συνδυασμοί προβιοτικών, όπως το VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. Plantarum*, *L. acidophilus*, *L. Delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. Breve*, *B. Infantis*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*), το Bion 3 (*Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, βιταμίνες και μέταλλα), καθώς και άλλα σκευάσματα (FAO/WHO, 2001).

Οι μέχρι τώρα μελέτες για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας των προβιοτικών, παρόλα τα γενικώς θετικά αποτελέσματα, κρίνονται ελλιπείς. Το είδος ή ο συνδυασμός των προβιοτικών που πρέπει να χορηγηθεί ανάλογα με την ένδειξη, όπως επίσης η δόση και η διάρκεια θεραπείας δεν είναι σαφώς τεκμηριωμένα.

Διάφορα στελέχη *Bifidobacterium* έδειξαν ορισμένες επιδράσεις στη θεραπεία μεταβολικών διαταραχών και της εντερικής δυσβίωσης και αυτές οι επιδράσεις φάνηκαν να είναι ειδικές για ένα συγκεκριμένο στέλεχος ή για αλληλεπίδραση μεταξύ στελεχών. Τα *Bifidobacterium longum*, *B. Adolescentis* και *B. Bifidum* φάνηκαν να επηρεάζουν την ομοιοστασία γλυκόζης στο αίμα, ενώ δύο στελέχη του *B. breve* έδειξαν πολύ διαφορετικά αποτελέσματα στον τομέα αυτό. Ωστόσο, ένα μόνο στέλεχος του *B. longum* και των *B. Adolescentis* έδειξε σημαντική ρύθμιση των επιπέδων λιπιδίων στο αίμα.

Για την ερμηνεία της επίδρασης του εντερικού μικροβιώματος στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τον ΣΔ τύπου 2 έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί, με κυριότερους τη μεταβολική φλεγμονή, την τροποποίηση της έκκρισης των ινκρετινών και την παραγωγή του υδροξυβουτυρικού οξέος. Η τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος με τη χορήγηση θεραπείας με προβιοτικά σε παχύσαρκα ποντίκια λειτούργησε ευνοϊκά στον εντερικό φραγμό, μειώνοντας τη μεταβολική φλεγμονή που προκαλείται από τους λιποπολυσακχαρίτες. Υπάρχουν στοιχεία ότι η αύξηση των συγκεντρώσεων του *Bifidobacterium* που προκαλείται από τη θεραπεία με προβιοτικά συνδέεται με αύξηση των επιπέδων των πεπτιδίων GLP-1 και YY που εκκρίνονται από το έντερο. Τα δύο αυτά πεπτίδια ασκούν ευνοϊκή δράση, μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και βελτιώνοντας τη λειτουργία των β-κυττάρων. Η *Akkersmania muciniphila*, μέλους του γένους *Verrucomicrobia* διαπιστώθηκε ότι μειώνει την μεταβολική ενδοτοξιναιμία και την φλεγμονή των ιστών μέσω της βελτίωσης της λειτουργίας του φραγμού του βλεννογόνου στο έντερο και μέσω ανοσοτροποποίησης. Η ακεραιότητα του φραγμού διατηρείται από την έκφραση μορίων προσφύσεως και συνδέσεων (TJ), συμπεριλαμβανομένων των καντερινών (cadherins), claudins, occludins, και συνδετικές πρωτεΐνες προσκόλλησης (AJ), οι οποίες σφραγίζουν τα γενετικά κύτταρα μαζί. Η τροποποίηση του εντερικού ανοσοποιητικού συστήματος βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ακόμη και χωρίς μείωση του λιπώδους ιστού.

Σε ότι αφορά στις προοπτικές της χρήσης των προβιοτικών ερευνάται: η συγχορήγηση των προβιοτικών με συγκεκριμένα πρεβιοτικά ως πηγή «μη εύπεπτων» ενώσεων οι οποίες μέσω του μεταβολισμού τους από μικροοργανισμούς στο έντερο θα ρυθμίζουν τη σύνθεση ή/και την δραστηριότητα της εντερικής χλωρίδας, η χρήση σχετικά νέων πρεβιοτικών όπως η αραβινοξυλάνη (AX) και η αραβινοξυλάνη ολιγοσακχαρίτης (AXOS) που είναι πολλά υποσχόμενη για την εξουδετέρωση των σχετικών μεταβολικών διαταραχών, αφού AX και AXOS έχουν συνδεθεί με μείωση των λιπιδίων και χαμηλότερη μεταβολική ενδοτοξιναιμία σε παχύσαρκα ποντίκια, η εφαρμογή γενετικής μηχανικής σε βακτηριακά στελέχη προκειμένου να ενισχυθούν τα προϋπάρχοντα προβιοτικά ή να αυξηθεί η αποτελεσματικότητά τους, να παραχθούν τροποποιημένα προβιοτικά που εκκρίνουν GLP-1, να αναπρογραμματιστούν εντερικά κύτταρα, σε κύτταρα που εκκρίνουν ινσουλίνη και αποκρίνονται στη γλυκόζη, για την θεραπεία του διαβήτη τύπου 1 και τέλος η γενετική τροποποίηση του προβιοτικού *E. Coli* Nissle 1917 για να παράγει N-acyl-phosphatidyl-ethanolamines οι οποίες μετατρέπονται ταχέως μετά τα γεύματα σε ισχυρά κατασταλτικά λιπίδια της όρεξης, γνωστά ως N-acyl-ethanolamines.

Κεφάλαιο 1

1.1. Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης (Σ.Δ.) είναι ένα σύνολο διαταραχών που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται στην αδυναμία-ανεπάρκεια παραγωγής ινσουλίνης, στην περιορισμένη δράση της παραγόμενης ινσουλίνης ή τον συνδυασμό και των δύο καταστάσεων (Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς, 2013).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας Π.Ο.Υ. (World Health Organization - WHO) αναφέρει ότι υπάρχουν τρεις κύριες μορφές της νόσου (Report of a WHO/IDF consultation, 2006):

- **Διαβήτης τύπου 1.** Ο διαβήτης τύπου 1 ή ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης (insulin-dependent) αποτελεί το 5% έως 10% των διαγνωσμένων περιπτώσεων (American Diabetes Association, 2002) και εμφανίζεται κατά κανόνα σε άτομα νεαρής ηλικίας. Γενετικοί παράγοντες αφορούν μόλις στο 1/3 της προδιάθεσης για ΣΔ τύπου 1 του οποίου η κληρονομικότητα είναι πολυγονιδιακή και προκαλεί αδυναμία των παγκρεατικών κυττάρων να παράγουν ινσουλίνη. Ως εκ τούτου, απαιτείται καθημερινή χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης για να αποφευχθούν επιπλοκές όπως η κετοξέωση, η οποία αποτελεί σημαντικό παράγοντα θνητότητας σε νεαρά άτομα που πάσχουν από τη νόσο. Χωρίζεται σε δυο υποκατηγορίες (International Textbook of Diabetes Mellitus, 2015):
 - Ανοσολογικής αιτιολογίας
 - Ιδιοπαθής (Περιβαλλοντικοί παράγοντες, ιοί, στρες κ.α.)
- **Διαβήτης τύπου 2.** Ο διαβήτης τύπου 2 ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης αποτελεί περίπου το 90% των διαγνωσμένων περιπτώσεων. Περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατεξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετική ένδεια ινσουλίνης μέχρι την κατεξοχήν διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης με μικρότερη ινσουλινοαντίσταση. Εμφανίζεται κυρίως σε ενήλικα άτομα και οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικότερο ρόλο από ότι στην αιτιολογία του τύπου 1, γεγονός που σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες όπως η έλλειψη φυσικής άσκησης και η παχυσαρκία επιτείνει την εκδήλωσή του. Βασικά στοιχεία της θεραπείας αποτελούν ο έλεγχος του βάρους του ασθενούς μέσω διαίτας και η φυσική άσκηση. Καθώς με την πάροδο του χρόνου η λειτουργία των παγκρεατικών κυττάρων μειώνεται, κρίνεται αναγκαία η χορήγηση ινσουλίνης ή per os αντιδιαβητικών παραγόντων (ΔΕΒΕ, 2013).
- **Διαβήτης κύησης.** Αυτός ο τύπος διαβήτη εμφανίζεται στο 2% έως 5% του συνόλου των κυήσεων αλλά εξαφανίζεται με τη λήξη της εγκυμοσύνης (American Diabetes Association, 2002). Ο τύπος αυτός μοιάζει με τον Σ.Δ. τύπου 2, καθώς χαρακτηρίζεται από μειωμένη

έκκριση ινσουλίνης και ελαττωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αρκετές ορμόνες εμποδίζουν σε ένα βαθμό τη δράση της ινσουλίνης και έτσι κάνουν τα κύτταρα λιγότερο ευαίσθητα στην ινσουλίνη που το ίδιο το άτομο παράγει. Η υπεργλυκαιμία ενίοτε προηγείται της κύησης ή διαρκεί και μετά τον τοκετό, οπότε μιλάμε σε αυτήν την περίπτωση για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που επιδεινώθηκε από την κύηση. Στους παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωσή του περιλαμβάνονται το ιστορικό της νόσου και η παχυσαρκία. Μια παχύσαρκη γυναίκα έχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης Σ.Δ. κύησης. Ο Σ.Δ. κύησης σχετίζεται με περιγεννητικές επιπλοκές και προβλήματα στην υγεία της μητέρας και του νεογνού. Ο τύπος αυτός μπορεί να αντιμετωπιστεί με ειδικές δίαιτες ή/και με πρόσθετες ενέσεις ινσουλίνης. Συνήθως υποχωρεί μετά τον τοκετό, είναι δηλαδή αναστρέψιμη νόσος.

- **Ειδικοί τύποι σακχαρώδη διαβήτη.** Πολλές άλλες παθήσεις μπορούν να συνοδεύονται από υπεργλυκαιμία, ιδιαίτερα οι παθήσεις του εξωκρινούς παγκρέατος όπως οι παγκρεατίτιδες και η κυστική ίνωση. Επιπρόσθετα, ενδοκρινολογικές όπως η ακρομεγαλία, το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο Conn, ο υπερθυρεοειδισμός, το γλυκαγόνωμα και το σωματοστατίνωμα μπορούν να συνοδεύονται από υπεργλυκαιμία (International Textbook of Diabetes Mellitus, 2015). Επίσης, ορισμένα φάρμακα μπορούν είτε να μειώσουν την έκκριση ινσουλίνης είτε να αυξήσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη είτε και τα δύο (Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς, 2013).

1.2. Επιδημιολογία του ΣΔ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ) εκτιμάται πως το 2025 ο αριθμός των ασθενών με διαβήτη θα ανέλθει στα 300.000.000, κάτι το οποίο αντιστοιχεί στο 7,1% του ενήλικου πληθυσμού. Στην Ελλάδα, τα τελευταία τριάντα χρόνια η συχνότητα εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη έχει τριπλασιασθεί. Σήμερα έχει υπολογιστεί πως ο αριθμός των διαβητικών ατόμων στην Ελλάδα προσεγγίζει τους 800.000 έως 1.000.000 ανθρώπους (πάνω από το 8% του πληθυσμού) (Ε.ΚΕ.ΔΙ., 2012).

Ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη υπολογίζεται σε 59,8 εκατομμύρια του παγκόσμιου πληθυσμού (ηλικίας 20-79 ετών), συμπεριλαμβανομένων 23,5 εκατομμυρίων αδιάγνωστων περιπτώσεων. Η Ευρώπη έχει το δεύτερο χαμηλότερο (σε ηλικία) ποσοστό επιπολασμού διαβήτη, μετά την Αφρική.

Επιπλέον, 31,7 εκατομμύρια άνθρωποι (ποσοστό 4,8% των ενηλίκων ηλικίας 20-79) εκτιμάται ότι ζουν με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο

ανάπτυξης διαβήτη. Προβλέπεται ότι το 2040 θα υπάρξουν 71.100.000 ενήλικες που θα ζουν με διαβήτη στην Ευρώπη.

Η ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τον διαβήτη τύπου 2. Στην Ευρώπη, σήμερα το 30,8 % του γενικού πληθυσμού (ηλικίας μεταξύ 50 και 79 χρόνων) πάσχει από ΣΔ τύπου 2 και αναμένεται να αυξηθεί στο 35,6 % το έτος 2040. Ο υψηλός επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη σε μεγάλο βαθμό οφείλεται στην γήρανση του πληθυσμού της Ευρώπης.



Σχήμα 1. Εκτιμώμενο πλήθος ενηλίκων (20-79 ετών) που ζουν με ΣΔ κατά το έτος 2017 (IDF Diabetes Atlas, 2017)

Περίπου 627.000 άτομα ηλικίας 20-79 έχασαν τη ζωή τους από διαβήτη κατά τη διάρκεια του 2015 στην περιοχή της Ευρώπης. Περίπου το ένα τέταρτο (26,3%) αυτών των θανάτων ήταν σε άτομα ηλικίας κάτω των 60 ετών, η οποία εν μέρει αντικατοπτρίζει την ηλικιακή κατανομή του πληθυσμού, αλλά επίσης μπορεί να σχετίζεται με τη βελτίωση του βιοτικού επιπέδου και την επιβίωση, λόγω της καλύτερης λειτουργίας των συστημάτων υγείας. Υπήρχαν ελαφρώς περισσότεροι θάνατοι οφειλόμενοι σε διαβήτη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (315.000 έναντι 312.000 αντίστοιχα) (IDF Diabetes Atlas, 2017).

1.2.1. Επιδημιολογικά στοιχεία για το διαβήτη στην Ελλάδα

Ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη στην Ελλάδα ακολουθεί κατά προσέγγιση το μέσο ευρωπαϊκό όρο. Τα δεδομένα της τελευταίας έκδοσης του Παγκόσμιου Άτλαντα για το Διαβήτη της Διεθνούς Ομοσπονδίας για το Διαβήτη (International Diabetes Federation-IDF), η χώρα μας το 2010

έχει απόλυτο επιπολασμό 8,8% και συγκριτικό επιπολασμό 6 %. Στην Ελλάδα Οι θάνατοι που αποδίδονται στο διαβήτη κατά το έτος το 2010 υπολογίζονται να είναι 6.542. Το μέσο κόστος υγείας για το διαβήτη ανά άτομο υπολογίζεται στα 2.742 ευρώ για το ίδιο έτος με βάση τα δεδομένα του IDF (IDF Diabetes Atlas 2017; Diabetes and IGT prevalence, 2009). Παλαιότερη μελέτη στον ελληνικό χώρο είχε δείξει αύξηση της επίπτωσης του γνωστού διαβήτη από 2,4% το 1974 σε 3,1 % το 1990 (Katsilambros, 1993).

Σε εθνικό επίπεδο, η μεγαλύτερη μελέτη που έχει εξετάσει τον επιπολασμό της νόσου είναι η μελέτη ΑΤΤΙCΑ, που έγινε το 2002 και συμπεριέλαβε 1.514 άνδρες και 1.528 γυναίκες από την περιοχή της Αττικής. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε πως διαβήτη εμφάνιζαν το 7,6% των ανδρών και το 5,9% των γυναικών (Panagiotakos, 2005). Περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων της ΑΤΤΙCΑ για 5 έτη έδειξαν αύξηση της επίπτωσης του διαβήτη στον ενήλικο πληθυσμό μεταξύ 2001 και 2006 κατά 5,5%. Έτσι, η ετήσια επίπτωση της νόσου υπολογίστηκε στο 5,8% για τους άνδρες και 5,2% για τις γυναίκες. Όσον αφορά τον επιπολασμό, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1% ετησίως (Panagiotakos, 2005). Επιπρόσθετα, από την ίδια μελέτη φάνηκε πως τα άτομα με χαμηλή μόρφωση (<6 έτη εκπαίδευσης) εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τη νόσο (11%) σε σχέση με αυτά με σημαντική μόρφωση (>12 έτη εκπαίδευσης) (3,8%). Ο δείκτης μάζας σώματος επίσης σχετίστηκε άμεσα με την επίπτωση του διαβήτη (Panagiotakos, 2005).

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης προσλαμβάνει μορφή επιδημίας και στη χώρα μας. Το τελευταίο συνδυαζόμενο με τα αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία, αποτελεί πλέον μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Πρόσφατες μελέτες σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους ανέδειξαν διαταραχή στην ανοχή στη γλυκόζη σε ποσοστό 14,7%. Το ποσοστό αυτό είναι μικρότερο του αντίστοιχου από μελέτες στις ΗΠΑ, σημαντικά μεγαλύτερο όμως από τη γειτονική Ιταλία (4,7%), γεγονός που πιθανά αντανακλά την απόκλιση των Ελλήνων σήμερα από την παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή.

1.3. Αιτιολογικοί παράγοντες





Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι γνωστός από την αρχαιότητα, εντούτοις η διάγνωση και η αντιμετώπισή του δεν ήταν πάντα εύκολη. Μέχρι και τις αρχές του 20 ου αιώνα χρόνια ο γιατρός έψαχνε για τα συμπτώματα του διαβήτη και στη συνέχεια συνιστούσε μια δίαιτα. Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλείται από σχετική ή απόλυτη έλλειψη της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη, η οποία παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, τα νησίδια του Langerhans (Textbook of Diabetes Mellitus, 2015).

Αναλυτικότερα, η ινσουλίνη:

- ελαττώνει τη γλυκόζη του αίματος
- αυξάνει την συσσώρευση γλυκογόνου στο ήπαρ

- περιορίζει τη γλυκοζουρία
- προάγει την χρήση κετονών, λιπών, αμινοξέων και γλυκόζης

Με την έλλειψη της ινσουλίνης διαταράσσονται οι παραπάνω διεργασίες με συνέπεια την διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των λευκωμάτων, η οποία συνεπάγεται την αύξηση της τιμής του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία).

Types \ Stages	Normoglycemia	Hyperglycemia		
	Normal glucose regulation	Impaired glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose	Diabetes Mellitus	
			Not insulin requiring	Insulin requiring for control
Type 1*				
Type 2*				
Other Specific Types**				
Gestational Diabetes**				

Σχήμα 2. Διαταραχές της γλυκόζης αίματος. αιτιολογικοί τύποι και στάδια (Report of a WHO/IDF consultation, 2009).

1.4. Διάγνωση

Για τη διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη έχουν προταθεί διάφορες εξετάσεις αίματος οι οποίες στηρίζονται στη μέτρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα. Ορισμένες από αυτές, εκτός από τη διάγνωση της νόσου, χρησιμοποιούνται και για την καθημερινή μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος από τους διαβητικούς. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης του Σακχαρώδους Διαβήτη τίθεται στη βάση των παρακάτω κριτηρίων (Report of a WHO/IDF consultation, 2009, Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς, 2013):

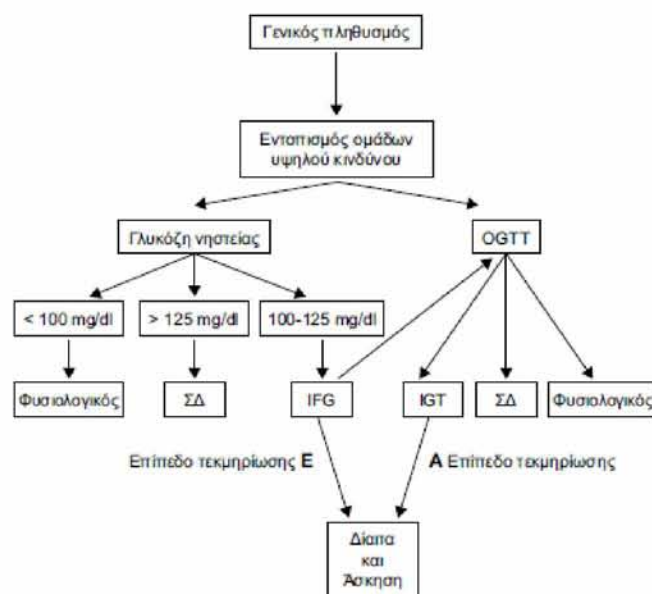
1. **Συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl (Random Plasma Glucose Test ή RPGT).** Ως τυχαία χαρακτηρίζεται η τιμή γλυκόζης που μετρήθηκε σε αίμα που ελήφθη οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και ανεξάρτητα από το χρόνο τυχόν προηγηθέντος γεύματος.
2. **Γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 126 mg/dl (Fasting Plasma Glucose Test ή FPGT).** Ως νηστεία ορίζεται η αποχή από γεύμα τουλάχιστον για 8 ώρες.

3. **Θετική από του στόματος Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη. (Oral Glucose Tolerance Test ή OGTT)** Γλυκόζη πλάσματος 2ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 75 g γλυκόζης ≥ 200 mg/dl.
4. **Τιμή HbA1c $\geq 6.5\%$.** Η μέτρηση πρέπει να γίνεται σε εργαστήριο που να χρησιμοποιεί μέθοδο πιστοποιημένη από το Εθνικό Πρόγραμμα τυποποίησης της HbA1c. Τιμές μεταξύ 5.7 και 6.4% χαρακτηρίζονται ως προδιαβήτης.

Τα 2 και 3 πρέπει να επιβεβαιώνονται με νέα εξέταση σε διαφορετική ημέρα.

1.5. Πρόληψη

Ο ΣΔ τύπου 2 οφείλεται σε συνδυασμό και αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι περιβαλλοντικοί είναι τροποποιήσιμοι και σε αυτούς στοχεύουν τα μέτρα πρόληψης. Για την πρόληψη υπάρχουν δύο προσεγγίσεις: η πληθυσμιακή (εφαρμογή πρόληψης σε ολόκληρο τον πληθυσμό) και η στοχευμένη, βάσει του βαθμού κινδύνου εμφάνισης ΣΔ τύπου 2. Η πρώτη προσέγγιση στοχεύει στη μεταβολή του τρόπου ζωής ολόκληρου του πληθυσμού, ενώ η δεύτερη στοχεύει στα άτομα με αποδεδειγμένα υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2. Η εφαρμογή πρόληψης σε ολόκληρο τον πληθυσμό αποτελεί βασική στρατηγική και απαιτεί κεντρικό σχεδιασμό και κρατική παρέμβαση και η αποτελεσματικότητά της δεν είναι τεκμηριωμένη (International Diabetes Federation, 2015).



Σχήμα 3. Στρατηγική πρόληψης του ΣΔ τύπου 2 (Ε.ΚΕ.ΔΙ., 2012)

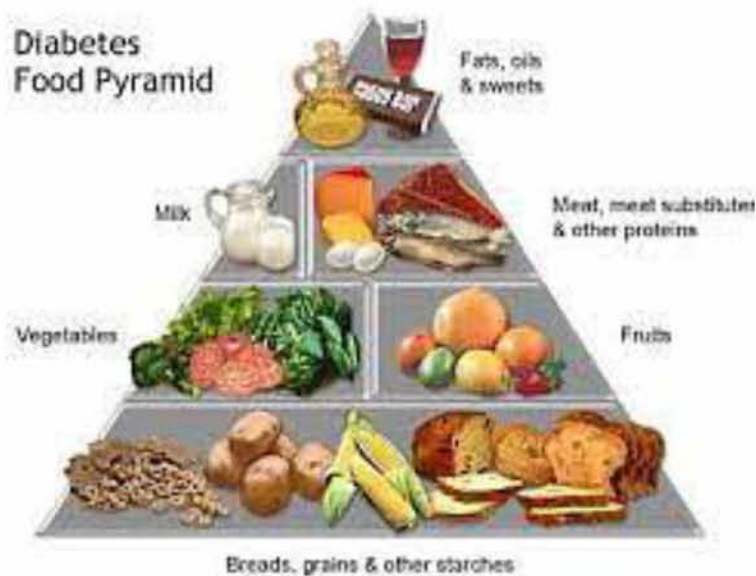
Στις κατηγορίες υψηλού κινδύνου ο εντοπισμός των ατόμων γίνεται με βάση τις ενδείξεις που αφορούν τη διενέργεια διαγνωστικών δοκιμασιών για τη διάγνωση του ΣΔ και των άλλων κατηγοριών διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων (Σχήμα 3) (Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς, 2013; Ε.ΚΕ.ΔΙ., 2012).

1.6. Θεραπεία

Η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνει συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής, ειδικής διατροφικής διαίτας και ειδικών συστάσεων αλλαγής του τρόπου ζωής. Ο αυτοέλεγχος της τιμής του σακχάρου αίματος είναι πολύ σημαντική παράμετρος της αντιμετώπισης του διαβητικού ασθενούς και της επιτυχίας της θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς υπό θεραπεία με ινσουλίνη. Παράλληλα με το γλυκαιμικό έλεγχο, η αντιμετώπιση των υπόλοιπων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου απαιτεί συχνούς ελέγχους ιδιαίτερα της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων του αίματος (ΔΕΒΕ, 2013).

Διατροφή. Η διατροφική παρέμβαση στο ΣΔ τύπου 2 επικεντρώνεται αρχικά στην προσπάθεια απώλειας βάρους με περιορισμό των λιπών. Συνήθως συστήνονται δίαιτες 1000-1500 θερμίδων. Η απώλεια βάρους (έστω και μικρή) μειώνει την γλυκαιμία, βελτιώνει την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη και μειώνει τα συμπτώματα του σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, η απώλεια βάρους μειώνει τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και επηρεάζει ευνοϊκά την αρτηριακή πίεση και την υπερλιπιδαιμία. Στις διατροφικές συστάσεις για τους διαβητικούς ασθενείς περιλαμβάνονται η αποφυγή των μονοσακχαριτών και δισακχαριτών, η προτίμηση τροφών με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, ο περιορισμός των κεκορεσμένων λιπών σε 7% των συνολικών θερμίδων, η αποφυγή κατανάλωσης trans λιπαρών οξέων και ο περιορισμός πρόσληψης χοληστερόλης σε κάτω από 200 mg το 24ωρο. Στις συστάσεις της ADA αναφέρεται επίσης πως δεν συνιστώνται δίαιτες με λιγότερο από 130 gr υδατάνθρακες.

Έχει αποδειχτεί ότι οι δίαιτες Μεσογειακού τύπου συμβάλλουν, τόσο στην πρόληψη του ΣΔ, όσο και στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ, ανεξάρτητα από την επί μέρους αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου. Οι διατροφικές συνήθειες του αγροτικού πληθυσμού περιοχών της Μεσογείου, όπως της Κρήτης, Κέρκυρας και της νοτίου Ιταλίας (ιδίως κατά τις δεκαετίες 1950 και 1960) αποτελούν το πρότυπο της Μεσογειακής Δίαιτας από το οποίο προέκυψε και το όνομα Μεσογειακή Δίαιτα (Ε.ΚΕ.ΔΙ., 2012). Η Μεσογειακή Δίαιτα είναι ένα σύνολο διατροφικών συνηθειών, που χαρακτηρίζεται από την κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, οσπρίων, ζυμαρικών, μέτρια κατανάλωση ψαριών και πουλερικών, μικρή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, κόκκινου κρέατος, παραγώγων κρέατος και ζωικών λιπών.



Εικόνα 1. Δίαιτα Μεσογειακού τύπου

Σωματική άσκηση. Η διατήρηση ενός ικανοποιητικού σωματικού βάρους, έτσι ώστε ο δείκτης σωματικής μάζας να βρίσκεται μεταξύ 20 και 25 kg/m², αποτελεί σημαντική παράμετρος της διαβητικής διαίτας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο με περιορισμό της ημερήσιας λήψης θερμίδων και με τακτική σωματική άσκηση. Συνιστάται μέτρια σωματική άσκηση 30-45 λεπτά την ημέρα.

Φαρμακευτική αγωγή. Η χορήγηση αντιδιαβητικών φαρμάκων από το στόμα ενδείκνυται σε περίπτωση που η διατροφή και η σωματική άσκηση δεν επαρκούν για το σωστό μεταβολικό έλεγχο στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Ινσουλίνη. Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, η ινσουλίνη αποτελεί τη μόνη δυνατή φαρμακευτική θεραπεία. Η καθιερωμένη θεραπεία περιλαμβάνει είτε πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις είτε τη χρήση αντλίας ινσουλίνης. Οι επιπλοκές της ινσουλινοθεραπείας περιλαμβάνουν κυρίως την υπογλυκαιμία, που αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην προσπάθεια αποτελεσματικής ρύθμισης του σακχάρου αίματος, και στην αύξηση του σωματικού βάρους. Η πρόληψη των υπογλυκαιμικών κρίσεων απαιτεί τακτικούς ελέγχους του σακχάρου αίματος καθώς και μια ισορροπία μεταξύ των δόσεων ινσουλίνης, της λήψης υδατανθράκων και της σωματικής άσκησης. Παράλληλα, η αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί συχνή παρενέργεια της ινσουλινοθεραπείας. Είναι αποτέλεσμα της μείωσης της θερμιδικής απώλειας με τα ούρα, της βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου, της αυξημένης λήψης θερμίδων σε περιπτώσεις υπογλυκαιμικών κρίσεων και πιθανώς της ενέργειας άλλων, άγνωστων μηχανισμών (Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς, 2013).

Εκτός της ινσουλίνης η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει και ορισμένα αντιδιαβητικά φάρμακα. Τα κυριότερα είναι τα εξής (Textbook of Diabetes Mellitus, 2015):

- Μετορμίνη (αύξηση αναερόβιου μεταβολισμού γλυκόζης, της μυϊκής πρόσληψης γλυκόζης, αναστολή ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, αύξηση οξείδωσης της γλυκόζης στο λιπώδη ιστό)
- Σουλφονουρίες (SU)(ινσουλινοεκκριτικοί παράγοντες παρατεταμένης δράσης)
- Γλινίδες (ινσουλινοεκκριτικοί παράγοντες ταχείας και βραδείας δράσης)
- Θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες (TZDs)(αύξηση ευαισθησίας ιστών σε ινσουλίνη, αύξηση έκφρασης συ μεταφορέων γλυκόζης GLUT4, δράση στο λιπώδη ιστό, μακροχρόνια γλυκαιμική ρύθμιση)
- Ινκρετίνες- GLP-1 ανάλογα(γλυκοζοεξαργτώμενη αύξηση παραγωγής ινσουλίνης, μείωση γλυκαγόνης από α- κύτταρα)
- Αναστολείς DPP-4(αδρανοποίηση DPP-4 ενζύμων, παράταση ενεργότητας ινκρετινών GLP-1 και GIP)

1.7. Επιπλοκές

Ο σακχαρώδης διαβήτης κατατάσσεται στην τέταρτη πιο σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στον κόσμο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία του διαβήτη συσχετίζεται με πολλές επιπλοκές υγείας και την έκπτωση διαφόρων οργάνων, κυρίως των οφθαλμών, νεφρών, νεύρων, καρδιάς και αγγείων (International Diabetes Federation, 2015).

Οξείες επιπλοκές. Στις οξείες και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές του διαβήτη περιλαμβάνεται η ιατρογενής υπογλυκαιμία, η διαβητική κετοξέωση και το μη κετωτικό υπερωσμωτικό σύνδρομο (Textbook of Diabetes Mellitus, 2015).

Χρόνιες επιπλοκές. Ως χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ χαρακτηρίζονται:

- *Η μικροαγγειοπάθεια*, στην οποία περιλαμβάνονται η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια.
- *Η μακροαγγειοπάθεια*, στην οποία περιλαμβάνονται η αθηρωθρόμβωση των στεφανιαίων και εγκεφαλικών αρτηριών, των καρωτίδων, της αορτής, και των περιφερικών αρτηριών, που αναφέρονται και με το γενικό όρο καρδιοαγγειακή νόσος (KAN).

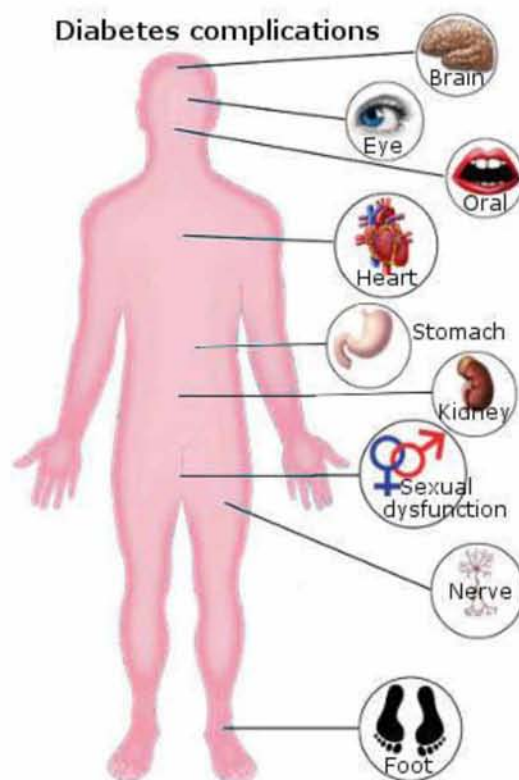
1.8. Προδιαβήτης

Πρόκειται για μεταβατικό/ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ της φυσιολογικής κατάστασης και του ΣΔ τύπου 2. Τα κριτήρια για τη διάγνωσή του είναι: σάκχαρο νηστείας 100 έως 125 mg/dl ή σε καμπύλη σακχάρου τιμή στις δύο ώρες 140 έως 199 mg/dl. Παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον κυρίως για δυο λόγους:

1. Εάν δεν υπάρξει παρέμβαση (δηλαδή απώλεια βάρους, σωστή διατροφή και σωματική άσκηση) είναι δυνατόν να εξελιχτεί σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (κίνδυνος έως 50% σε 5

έτη). Η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής είναι δυνατόν να αναστρέψει την πορεία προς τον ΣΔ τύπου 2.

2. Σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.



Εικόνα 2. Επιπλοκές του ΣΔ

Κεφάλαιο 2

2.1. Προβιοτικά

Η λέξη «προβιοτικό» (προέλευση: από το λατινικό *pro* που σημαίνει «για» και το ελληνικό *bios* που σημαίνει «ζωή») χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1954 για να υποδείξει ουσίες που είναι απαραίτητες για μια υγιή ζωή. Μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιηθεί πολλοί ορισμοί. Ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος και αποδεκτός ορισμός είναι αυτός που προτάθηκε από μια κοινή ομάδα επιστημόνων του Παγκόσμιου Οργανισμού Τροφίμων (F.A.O.) και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) (FAO/WHO, 2001): «Ζωντανοί μικροοργανισμοί που, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, αποφέρουν όφελος για την υγεία του ξενιστή».

Η αρχική ιδέα ότι ορισμένα βακτήρια θα μπορούσαν να ωφελήσουν την ανθρώπινη υγεία αποδίδεται στον Ilya Metchnikoff, που εργάστηκε στο Ινστιτούτο Pasteur στις αρχές του εικοστού αιώνα. Οι ιδέες του εξακολουθούν να έχουν απήχηση σήμερα: «Η εξάρτηση των εντερικών μικροβίων από τα τρόφιμα καθιστά δυνατή τη λήψη μέτρων για την τροποποίηση της χλωρίδας στο σώμα μας και την αντικατάσταση των επιβλαβών μικροβίων από χρήσιμα μικρόβια» και «πρέπει να διεξαχθούν συστηματικές έρευνες σχετικά με τη σχέση των μικροβίων του εντέρου με την πρόωγη γήρανση, καθώς και για την επίδραση των διατροφών που εμποδίζουν την εντερική σήψη, παρατείνοντας τη ζωή και διατηρώντας τις δυνάμεις του σώματος» (ILSI, 2013).

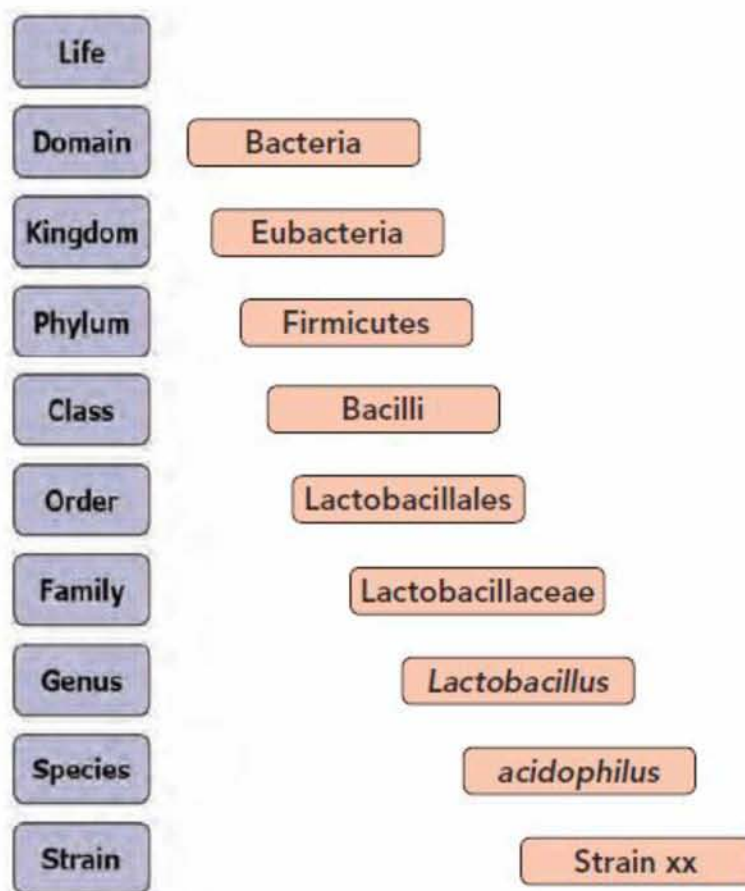
Μέχρι πρόσφατα, η επιστημονική έρευνα που υποστηρίζει τα υποτιθέμενα οφέλη των προβιοτικών ήταν περιορισμένη, κυρίως λόγω της πολυπλοκότητας του οικοσυστήματος του εντέρου. Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, η έρευνα έχει προχωρήσει και, με την εφαρμογή των μοριακών τεχνικών, έχει γίνει σημαντική πρόοδος στον χαρακτηρισμό συγκεκριμένων προβιοτικών καθώς και στην κατανόηση των μηχανισμών δράσης και των επιπτώσεών τους στην υγεία.

Η επιλογή των στελεχών για προβιοτική χρήση εξαρτάται από το πόσο ασφαλή είναι για την υγεία και από τις δυνατότητές τους να αποφέρουν όφελος για τον άνθρωπο. Τα προβιοτικά των τροφίμων θα πρέπει να επιβιώσουν μέχρι να φτάσουν στο τμήμα της γαστρεντερικής οδού όπου ασκούν το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα. Για παράδειγμα, τα προβιοτικά που ενεργούν στο κόλον, πρέπει να αντιστέκονται στα σιαλικά ένζυμα, στα οξέα του στομάχου, στις χολικές εκκρίσεις και στα ένζυμα του λεπτού εντέρου, καθώς και στις μεταβολές του pH και στο χημικό περιβάλλον άλλων τροφίμων και ποτών που θα συναντήσουν κατά τη διάρκεια της διέλευσής τους κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα. Επιπλέον, πρέπει να μπορούν να ανταγωνίζονται τη μικροβιακή χλωρίδα. Τέλος, ένα επιλεγμένο στέλεχος πρέπει να πληροί ορισμένες τεχνολογικές απαιτήσεις, όπως η καλλιέργεια σε μεγάλη κλίμακα, η γενετική σταθερότητα και η διατήρηση της βιωσιμότητας του στα πλαίσια ενός προϊόντος διατροφής ή ενός συμπληρώματος. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα προβιοτικά σε τρόφιμα είναι είδη από τα γένη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί ζυμομύκητες όπως ο *Saccharomyces* spp (ILSI, 2013).

2.1.1. Χαρακτηρισμός και ταξινόμηση

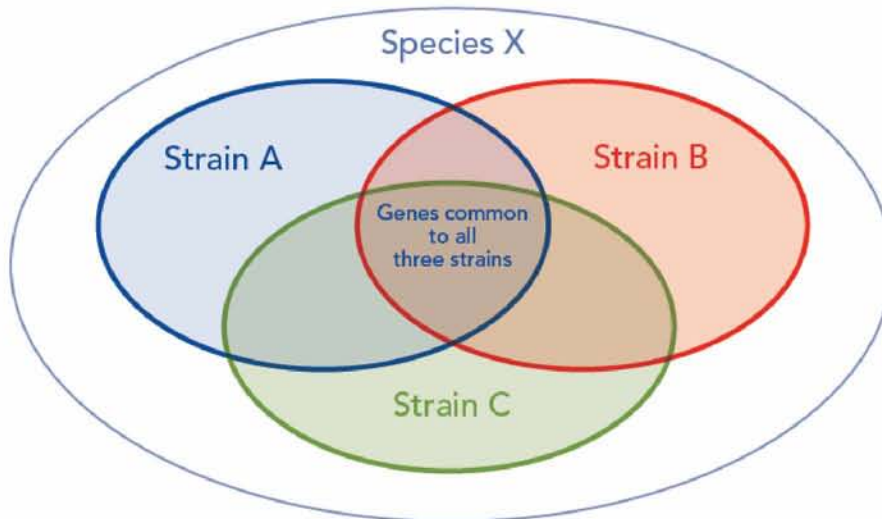
Ο προσδιορισμός του γένους, του είδους και του στελέχους είναι απαραίτητος για τον πλήρη χαρακτηρισμό ενός μικροβίου. Η ταξινόμηση παρέχει μια πρώτη αποτίμηση των κύριων φυσιολογικών και μεταβολικών ιδιοτήτων του, υποδεικνύει αν υπάρχουν δυνητικές ανησυχίες για την ασφάλεια και επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ μεμονωμένων στελεχών (ILSI, 2013).

Χάρη στη σύγχρονη πρόοδο της τεχνολογίας, ο καθορισμός της πλήρους αλληλουχίας του γονιδιώματος ενός νέου στελέχους δεν είναι πλέον ιδιαίτερα δαπανηρή ή χρονοβόρα διαδικασία και αυτό ανοίγει το δρόμο για λεπτομερή χαρακτηρισμό ενός συγκεκριμένου στελέχους και σύγκριση με τους στενούς συγγενείς του. Υπάρχει ένας διεθνής κώδικας ονοματολογίας που πρέπει να ακολουθηθεί για την ονομασία όλων των μικροοργανισμών (Σχήμα 4).



Σχήμα 4. Κώδικας ονοματολογίας των προβιοτικών που δείχνει το *Lactobacillus acidophilus* ως παράδειγμα.

Μέσω της αξιολόγησης των φαινοτυπικών και γενοτυπικών ιδιοτήτων, οι μικροβιακές ταξινομίες συγκροτούν μαζί τα συναφή είδη σε ένα γένος και τα σχετικά στελέχη σε ένα είδος. Παρόλα αυτά, ακόμα και όταν ανήκουν στο ίδιο είδος μπορούν να διακριθούν διαφορετικά στελέχη με μοναδικές γενετικές και φυσιολογικές ιδιότητες (Σχήμα 5).



Σχήμα 5. Παρουσίαση γονιδιωματικών κοινών και διαφορών για τρία στελέχη που ανήκουν στο ίδιο είδος

2.1.2. Ασφάλεια

Πολλοί προβιοτικοί οργανισμοί ανήκουν σε γένη με χαρακτηριστική λειτουργική ομάδα βακτηρίων γνωστών ως βακτήρια γαλακτικού οξέος, τα οποία έχουν καταναλωθεί με ασφάλεια για πολλά χρόνια και ως τέτοια θεωρούνται ασφαλή συστατικά στην παραγωγή τροφίμων. Για να θεωρηθεί ένα προβιοτικό ασφαλές, η Ευρωπαϊκή Ένωση δημιούργησε ένα σύστημα για την εκτίμηση της ασφάλειας, το «Ειδικό τεκμήριο ασφάλειας» (Qualified Presumption of Safety - QPS). Με το σύστημα αυτό μπορεί να γίνει μια αξιολόγηση ασφαλείας για επιλεγμένες ομάδες μικροοργανισμών από μια καθορισμένη ταξινόμηση ομάδα (π.χ. γένος ή ομάδα συναφών ειδών) με βάση τέσσερις πυλώνες πληροφοριών (ταυτότητα, σώμα γνώσης, πιθανή παθογένεια και τελική χρήση). Εάν η ταξινόμηση ομάδα και ο χαρακτηρισμός δεν δημιουργούν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια ή εάν μπορεί να οριστούν και να αποκλειστούν τυχόν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια, ο μικροοργανισμός μπορεί να λάβει καθεστώς QPS. Η περαιτέρω εκτίμηση της ασφάλειας περιορίζεται σε δοκιμές αντοχής στα αντιβιοτικά. Εάν ένα μικρόβιο δεν καλύπτεται από το QPS, τότε είναι πιθανό να απαιτηθεί μια συνολική εκτίμηση της ασφάλειας πριν να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί στα τρόφιμα (ILSI, 2013).

2.1.3. Εφαρμογή των προβιοτικών στα τρόφιμα

Οι προβιοτικοί οργανισμοί χρησιμοποιούνται σε ποικίλα τρόφιμα, η κύρια κατηγορία των οποίων είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα, αλλά είναι επίσης παρόντα ως συμπληρώματα διατροφής σε μορφή κάψουλας ή δισκίου. Δεδομένου ότι η βιωσιμότητα είναι μια βασική ιδιότητα ενός

προβιοτικού, το τελικό προϊόν πρέπει να περιέχει επαρκή ποσότητα ζωντανών προβιοτικών έως το τέλος της διάρκειας ζωής του.

Ένας υγειονομικής φύσεως ισχυρισμός για την προσθήκη προβιοτικών σε τρόφιμα ή συμπληρώματα διατροφής πρέπει να γίνεται μόνο εάν υπάρχουν τεκμηριωμένα οφέλη βασισμένα σε δοκιμές σε ανθρώπους, καλής ποιότητας που διεξάγονται σχετικά με το προϊόν διατροφής το περιέχον το συγκεκριμένο στέλεχος που αποτελεί το αντικείμενο της αξίωσης και με τη χρήση σχετικών τελικών σημείων. Αυτές οι μελέτες θα πρέπει επίσης να είναι σε θέση να αποδείξουν την ασφάλεια, αποτελεσματική δόση του προβιοτικού οργανισμού στα τρόφιμα (ILSI, 2013).

Η νομοθεσία για την ασφάλεια των τροφίμων και η ρύθμιση των ισχυρισμών υγείας για τα τρόφιμα ποικίλλει ανάλογα με τη χώρα ή την περιοχή και οι τυχόν αξιώσεις σχετικά με εμπορικά προϊόντα που περιέχουν προβιοτικά πρέπει να τηρούν τις απαιτήσεις αυτής.

2.2. Πρεβιοτικά

Οι Ιάπωνες ήταν οι πρώτοι που αναγνώρισαν την αξία των ζυμώσιμων ολιγοσακχαριτών, αρχικά στη σίτιση χοιριδίων και αργότερα, στη δεκαετία του '80, με την ταυτοποίηση των ολιγοσακχαριτών του ανθρώπινου γάλακτος. Ωστόσο, η έννοια του προβιοτικού εισήχθη στα μέσα της δεκαετίας του '90. Παρόλο που έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί, δεν υπάρχει ακόμη πλήρης συμφωνία για έναν ενιαίο ορισμό του πρεβιοτικού. Ο πιο πρόσφατος συμφωνήθηκε στη Συνάντηση του Διεθνούς Επιστημονικού Συνδέσμου Προβιοτικών και Πρεβιοτικών (ISAPP) του 2010 (Gibson et al., 2011): «Ένα διαιτητικό πρεβιοτικό είναι ένα επιλεκτικά ζυμωμένο συστατικό που έχει ως αποτέλεσμα συγκεκριμένες αλλαγές στη σύνθεση ή/και τη δραστηριότητα του γαστρεντερικού μικροβιοτόπου, παρέχοντας έτσι οφέλη για την υγεία του ξενιστή».

2.2.1. Χαρακτηρισμός πρεβιοτικών ουσιών

Ως υπονήφια πρεβιοτικά θεωρούνται όποια συστατικά φθάνουν στο παχύ έντερο χωρίς να έχουν υποστεί κάποια αλλαγή, πχ άπεπτοι υδρογονάνθρακες (από μικρές αλκοόλες ζάχαρης και δισακχαρίτες μέχρι ολιγοσακχαρίτες και μεγάλα μόρια πολυσακχαριτών) ορισμένα πεπτίδια και πρωτεΐνες, όπως επίσης και κύρια λιπίδια. Τα πρεβιοτικά τα οποία έχουν αναπτυχθεί μέχρι στιγμής, είναι άπεπτοι ολιγοσακχαρίτες (NDOs), οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες (FOS), γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (GOS), μετα-γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (TOS), ισομαλτο-ολιγοσακχαρίτες (IMO), ξυλο-ολιγοσακχαρίτες (XOS), γενετικοί ολιγοσακχαρίτες (GEO), ολιγοσακχαρίτες soya (SOS).

Ορισμένα προβιοτικά εμφανίζονται φυσικά σε τρόφιμα όπως στο ραδίκι, τα δημητριακά, στην αγαύη και το γάλα. Πολλά πρεβιοτικά εμπίπτουν στον ορισμό των φυτικών ινών και έχουν χαρακτηριστεί ως θρεπτικά συστατικά αυτής της κατηγορίας. Μοιράζονται μαζί με τις διαιτητικές ίνες

τις ιδιότητες της αντοχής στην πέψη και (για μερικές ίνες) τη ζύμωση. Οι μονο- και δισακχαρίτες τυπικά δεν θεωρούνται διαιτητικές ίνες σύμφωνα με τους ορισμούς της ΕΕ και του CODEX (ILSI, 2013).

2.2.2. Κριτήρια επιλογής πρεβιοτικών

Τα πρεβιοτικά έχουν συμπληρωματική δράση, αλλά ξεχωριστή από τα προβιοτικά. Τα προβιοτικά είναι εξωγενείς μικροοργανισμοί που εισάγονται για να προωθήσουν ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα στην υγεία. Σε αντίθεση, το πρεβιοτικό βασίζεται στην εκλεκτική διέγερση της ίδιας ευεργετικής μικροχλωρίδας του ξενιστή, διεγείροντας την ανάπτυξη και τη δραστηριότητα του συγκεκριμένου μικροοργανισμού ή ομάδα μικροοργανισμών ενδιαφέροντος και οδηγώντας έτσι στην επιθυμητή επίδραση στην υγεία. Είναι απαραίτητο να μετρηθεί η επίδραση του υποψήφιου πρεβιοτικού στη βακτηριακή ανάπτυξη. Δεν αρκεί απλώς να γνωρίζουμε ότι έχει πραγματοποιηθεί ζύμωση. Αν και οι δοκιμές *in vitro* μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση πιθανών υποψηφίων, η αύξηση των μικροβίων στόχων πρέπει να ποσοτικοποιηθεί σε δοκιμές σε ανθρώπους μετά από μια σύντομη περίοδο διατροφής με αποδεκτά επίπεδα πρόσληψης του υποψήφιου πρεβιοτικού προκειμένου να καθοριστεί η πρεβιοτική κατάσταση. Επιπλέον, οι δοκιμές ανθρώπινης διατροφής είναι απαραίτητες για να αποδειχθεί ένα όφελος για την υγεία.

Ο κύριος χώρος δράσης για τα πρεβιοτικά είναι το παχύ έντερο. Έτσι, ένα πρεβιοτικό θα πρέπει να αντιστέκεται στις επιδράσεις της γαστρικής οξύτητας και των πεπτικών ενζύμων προκειμένου να φτάσει άθικτο στο παχύ έντερο. Μόλις βρεθούν στο σημείο, τα πρεβιοτικά παρέχουν τα υποτιθέμενα οφέλη τους μέσω της διέγερσης της ανάπτυξης ή/και των μεταβολικών δραστηριοτήτων των βακτηρίων που τα ζυμώνουν. Τα κυριότερα γενικά βακτήρια στόχοι για την πρεβιοτική δράση είναι τα διφωσφο-βακτήρια και οι γαλακτοβάκιλλοι, αν και αυτό μπορεί να αλλάξει καθώς η γνώση της μικροβιακής ποικιλότητας και της λειτουργικότητας διευρύνεται. Δεν μπορεί, ωστόσο, να αποκλειστεί ότι τα πρεβιοτικά έχουν άμεση επίδραση στην υγεία π.χ. μέσω μηχανισμών του ανοσοποιητικού συστήματος ή της επίπτωσης τους στην ικανότητα δέσμευσης μικροβίων σε υποδοχείς της άμυνας του ξενιστού.

Τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά μπορούν να συνδυαστούν σε «συμβιωτικά». Στην περίπτωση αυτή, τα αποτελέσματα των δύο συστατικών θα πρέπει να είναι συνεργατικά. Το προβιοτικό μπορεί να διεγερθεί και να αναπτυχθεί στο έντερο με ζύμωση του πρεβιοτικού και/ή το προβιοτικό μπορεί να υποστηρίξει ένα ευνοϊκότερο περιβάλλον του εντέρου στο οποίο το πρεβιοτικό μπορεί να δράσει καλύτερα (ILSI, 2013)

2.2.3. Εφαρμογή των πρεβιοτικών στα τρόφιμα

Ορισμένα πρεβιοτικά ή υποψήφια πρεβιοτικά εμφανίζονται φυσικά και καταναλώνονται ευρέως (σε χαμηλά επίπεδα) στην κανονική διατροφή. Τα εμπορικά πρεβιοτικά συστατικά GOS και φρουκτάνες χρησιμοποιούνται ακόμα και σε παιδικές τροφές, καθώς έχει αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους. Σε τρόφιμα γενικής κατανάλωσης, το επιδιωκόμενο επίπεδο πρόσληψης πρεβιοτικών κυμαίνεται από 2 έως 20 γραμμάρια την ημέρα, ανάλογα με το συστατικό και το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αυτές οι ποσότητες μπορούν εύκολα να ενσωματωθούν σε μια ποικιλία τροφίμων όπως δημητριακά, ψωμί, μπισκότα, γιαούρτια, σάλτσες και ποτά. Ομοίως με την περίπτωση προβιοτικών, τα οφέλη για την υγεία των υποψήφιων πρεβιοτικών πρέπει να αποδειχθούν σε κλινικές δοκιμές (ILSI, 2013).

Κεφάλαιο 3

3.1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η απόκτηση σφαιρικότερης, ουσιαστικότερης αλλά και λεπτομερέστερης γνώσης σχετικά με τη χρήση προβιοτικών ως διατροφικό εργαλείο αντιμετώπισης της νόσου. Επιχειρείται η παραγωγή γνώσης σχετικά με τα σημαντικότερα και συχνότερα χρησιμοποιούμενα στελέχη αυτών, τους ακριβείς μηχανισμούς μέσω των οποίων αλληλοεπιδρούν με τον ξενιστή και επιφέρουν κλινικά σημαντικό βιολογικό αποτέλεσμα σε ότι αφορά τις κυριότερες μεταβολικές διαταραχές στον Σακχαρώδη Διαβήτη και τον Προδιαβήτη. Τέλος προσδοκάται να εξαχθεί σαφές συμπέρασμα αναφορικά με το ρόλο των προβιοτικών συμπληρωμάτων στη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση του Διαβήτη, και πιο συγκεκριμένα κατά πόσο τα βιβλιογραφικά δεδομένα μέχρι και τον 5/2018 είναι επαρκή και καταληκτικά, ώστε να λάβουν τα προβιοτικά μια θέση στη φαρέτρα του κλινικού ως κύρια ή επικουρική θεραπεία για ασθενείς με Προδιαβήτη και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.

Τα επιμέρους ερωτήματα που τίθενται προς διερεύνηση στην εργασία είναι τα εξής:

- Ποιες είναι οι κυριότερες μελέτες που έχουν γίνει σε διεθνές επίπεδο και σχετίζονται με τη χορήγηση προβιοτικών στελεχών ως διατροφικό συμπλήρωμα σε ασθενείς με Προδιαβήτη και Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2;
- Ποια είναι τα στελέχη προβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν, σε ποιες συγκεντρώσεις και ποιο ήταν το αντίστοιχο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε κάθε μια περίπτωση;
- Ποιοι είναι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στους οποίους εμπλέκονται/ παρεμβαίνουν οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί και μέσω των οποίων επιφέρουν πιθανά το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα σε ότι αφορά τις μεταβολικές διαταραχές στον Προδιαβήτη και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2;
- Μπορεί μέσα από τα δεδομένα των πολυάριθμων αυτών μελετών, να εξαχθεί ένα κλινικά σημαντικό συμπέρασμα σχετικά με το αν η χορήγηση προβιοτικών ως διατροφικό συμπλήρωμα έχει θέση στη θεραπεία του Προδιαβήτη και του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2;

3.2. Μεθοδολογία της έρευνας

Για τη διενέργεια της παρούσας συστηματικής ανασκοπικής έρευνας, πραγματοποιήθηκε προσεκτική συλλογή και επισταμένη αξιολόγηση δεδομένων από μελέτες που δημοσιεύτηκαν κυρίως κατά την τελευταία δεκαετία, αλλά και από το σύνολο των ερευνών, και είχαν ως αντικείμενο την επίδραση της χορήγησης προβιοτικών (σε ποικίλες μορφές διατροφικής πρόσληψης, όπως γιαούρτι, μονήρη στελέχη προβιοτικών σε μορφή συμπληρώματος σε καψάκιο, συνδυασμοί στελεχών σε μορφή

συμπληρώματος, άμεσος εποικισμός του εντέρου με έτοιμους πληθυσμούς στελεχών) στις μεταβολικές παραμέτρους, το γλυκαιμικό έλεγχο, το λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με Προδιαβήτη και Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Ως μετρήσιμες παραμέτρους για την αξιολόγηση του βιολογικού αποτελέσματος από τη χορήγηση προβιοτικών, χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές της ολικής χοληστερόλης, των κύριων κλασμάτων αυτής και λοιπών λιποπρωτεϊνών, των τριγλυκεριδίων, τη γλυκόζη ορού (νηστείας και μεταγευματικής), την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Για τη συλλογή δεδομένων από μελέτες που διενεργήθηκαν επί του θέματος σε διεθνές επίπεδο χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων: Pubmed, Cochrane, Embase, Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, ενώ για τον εντοπισμό των σχετικών επιστημονικών δημοσιεύσεων καταχωρήθηκαν οι όροι "prediabetes", "diabetes", "glycemic control", "glucose", "lipid profile", "metabolic" σε συνδυασμό με τον όρο "probiotic" ενώ οι όροι "and", "or", "and not" χρησιμοποιήθηκαν επικουρικά για την καθοδήγηση των μηχανών αναζήτησης.

Στη συνέχεια και αφού αξιολογήθηκε το σύνολο των δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας και έγινε ομαδοποίηση των ερευνών και επεξεργασία των αποτελεσμάτων τους για κάθε μια παράμετρο του ερευνητικού ζητήματος ξεχωριστά, έτσι ώστε μέσα από τις μεθόδους της ιατρικής στατιστικής να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα και να οδηγηθούμε σε μια ισχυρή ως προς την ορθότητα και την πληρότητά της μετα- ανάλυση.

Τέλος, στην παρούσα έρευνα γίνεται ειδική βιβλιογραφική αναφορά σε ότι αφορά άλλες μορφές Διαβήτου, όπως ο Διαβήτης κύησης και ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 εξαιτίας τόσο της νοσολογικής συνάφειας με τις υπό διερεύνηση μεταβολικές νόσους όσο και του πλήθους των μελετών που αφορούν αποκλειστικά σε αυτές.

Κεφάλαιο 4

Βιβλιογραφική ανασκόπηση

4.1. Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια γίνονται όλο και περισσότερες έρευνες για την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών κατά του διαβήτη. Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας εξετάστηκαν οι διαθέσιμες έρευνες των τελευταίων ετών (κυρίως της τελευταίας δεκαετίας έως και τον Μάιο του 2018) και είχαν ως αντικείμενο την επίδραση της χορήγησης προβιοτικών και πρεβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής στις μεταβολικές παραμέτρους, το γλυκαιμικό έλεγχο, το λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με προδιαβήτη και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Οι σημαντικότερες από αυτές παρουσιάζονται στις επόμενες παραγράφους.

4.2. Κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους

Η πιο πρόσφατη έρευνα είναι αυτή των Tonucci et al. (2017) όπου διερευνήθηκε η επίδραση των προβιοτικών στο γλυκαιμικό έλεγχο, το λιπιδικό προφίλ, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας στο ΣΔ τύπου 2. Η έρευνα διεξήχθη στο Ceara της Βραζιλίας από τον Ιούνιο 2013 έως τον Φεβρουάριο του 2014. Το δείγμα αποτελέσαν 50 εθελοντές με ΣΔ τύπου 2 σύμφωνα με τα κριτήρια ADA, ηλικίας 35 έως 60 ετών, με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) μικρότερο από 35 kg/m^2 και διαβήτη τύπου 2 διαγνωσμένο για τουλάχιστον ένα έτος. Οι συμμετέχοντες κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες: την προβιοτική ομάδα, η οποία κατανάλωσε ζυμωμένο γάλα που περιείχε *Lactobacillus acidophilus* La-5 και *Bifidobacterium animalis subsp lactis* BB-12 (10^9 cfu/mL , έκαστο) και την ομάδα ελέγχου, καταναλώνοντας συμβατικό γάλα που έχει υποστεί ζύμωση. Η διάρκεια της έρευνας ήταν 6 εβδομάδες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η κατανάλωση προβιοτικών βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο, ωστόσο η πρόσληψη του γάλακτος που έχει υποστεί ζύμωση φαίνεται να εμπλέκεται με άλλες μεταβολικές μεταβολές, όπως η μείωση των φλεγμονωδών κυτοκινών (TNF- α και resistin) και την αύξηση του οξικού οξέος. Πιο αναλυτικά :

Ως προς την επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο: η κατανάλωση προβιοτικού γάλακτος που έχει υποστεί ζύμωση οδήγησε σε σημαντική μείωση των επίπεδων φρουκτοζαμίνης ($-9,91 \text{ mmol/L}$, $p=0,04$) και τα επίπεδα HbA1c έδειξαν οριακή μείωση ($-0,67\%$, $p=0,06$), ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν ανιχνεύθηκε σημαντική επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο ($p>0,05$). Όταν οι μέσες μεταβολές στην HbA1c συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων, υπήρξε μια σημαντική διαφορά ($+0,31$ για την ομάδα ελέγχου έναντι $-0,65$ για την ομάδα των προβιοτικών, $p=0,02$). Οι συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG), ινσουλίνης, καθώς και η αντίσταση στην ινσουλίνη (που αξιολογήθηκε με

τον δείκτη HOMA) δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης και στις δύο ομάδες ($p > 0,05$).

Ως προς την επίδραση των προβιοτικών στο λιπιδικό προφίλ, διαπιστώθηκε ότι η κατανάλωση προβιοτικού γάλακτος που έχει υποστεί ζύμωση προκάλεσε αύξηση της ολικής χοληστερόλης TC και της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας LDL-C, ενώ στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των τιμών των TC και LDL-C (11,35 και 16,10%, $p=0,01$ και $p=0,04$ αντίστοιχα). Επιπλέον, όταν οι μέσες μεταβολές συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην TC (0,58 mmol/L, 95% CI: - 1,13 έως - 0,03, $p=0,04$) και LDL-C (-0,20 mmol/L, 95% CI: -1,02 έως -0,03, $p=0,03$). Στο τέλος της δοκιμής, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στην HDL-C, VLDL και στα τριγλυκερίδια και στις δύο ομάδες ($p > 0,05$). Ο λόγος TC/HDL-C αυξήθηκε σημαντικά κατά 8,94% (0,28 mmol/L) στην ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια της μελέτης ($p=0,03$), ενώ στην προβιοτική ομάδα δεν αναφέρθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές ($p=0,75$).

Μια άλλη πρόσφατη έρευνα των Bernini et al. (2016) είχε ως στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης της κατανάλωσης γάλακτος που περιέχει το προβιοτικό *B. lactis* HN019 στις κλασσικές παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου και άλλων σχετικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στην έρευνα πήραν μέρος 51 ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και διαιρέθηκαν σε μια ομάδα ελέγχου ($n= 25$) και σε μια ομάδα θεραπείας ($n= 26$). Η ομάδα θεραπείας κατανάλωνε γάλα που έχει υποστεί ζύμωση με προβιοτικά. Η διάρκεια της έρευνας ήταν 45 ημέρες. Αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις του *B. Lactis* στο λιπιδικό προφίλ, το μεταβολισμός της γλυκόζης και τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (παράγοντας νέκρωσης όγκου- α TNF- α και ιντερλευκίνη-6 IL-6) σε δείγματα αίματος των συμμετεχόντων στην αρχή και στο τέλος της έρευνας. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα θεραπείας κατανάλωναν καθημερινά 80 ml γάλακτος που έχει υποστεί ζύμωση με $2,72 \times 10^{10}$ CFU του *B. lactis* HN019.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές εντός ή μεταξύ ομάδων σχετικά με τα επίπεδα της πίεσης του αίματος, της συστολικής ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, των τριγλυκεριδίων TG, της HDL-C, της γλυκόζης, της ινσουλίνης και του HOMA. Η προβιοτική ομάδα έδειξε σημαντικές μειώσεις στο BMI ($P=0,017$), TC ($P=0,009$) και LDL-C ($P=0,008$) σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Όσον αφορά τις μεταβολές των ομάδων, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση ($P < 0,05$) στο BMI, TC και LDL-C μετά από 45 ημέρες στην ομάδα λήψης των προβιοτικών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα ελέγχου είχε σημαντική αύξηση σε BMI και HDL-C και σημαντική μείωση σε TC και LDL-C σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές της ομάδας θεραπείας.

Οι κυτταροκίνες TNF- α ($P < 0,05$) και ιντερλευκίνη (IL) -6 ($P < 0,05$) μειώθηκαν μετά από 45 ημέρες πρόσληψης προβιοτικού σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων

επιβεβαίωσαν στατιστικά σημαντική μείωση του TNF- α και της IL-6 ($P < 0,05$) όταν η ομάδα λήψης προβιοτικού συγκρίθηκε με την ομάδα ελέγχου.

Αυτά τα δεδομένα έδειξαν πιθανές επιδράσεις του *B. lactis* HN019 στη μείωση της παχυσαρκίας, των λιπιδίων του αίματος και ορισμένων φλεγμονωδών δεικτών, οι οποίοι μπορεί να μειώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

Οι Hariri et al. (2014) μελέτησαν τις επιδράσεις του προβιοτικού γάλακτος σόγιας και του γάλακτος σόγιας στη μεθυλίωση του προαγωγέα των επιδιορθωτικών γονιδίων MLH1 και MSH2 και στο οξειδωτικό στρες στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Στην έρευνα πήραν μέρος 40 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ηλικίας 35-68 που με γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FBS) > 126 mg/dl ή τυχαίες τιμές γλυκόζης αίματος πάνω από 200 και είχαν διαγνωστεί με διαβήτη για περισσότερο από 1 χρόνο.

Οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης κατανάλωναν 200 ml/ημέρα προβιοτικού γάλακτος σόγιας που περιείχε $2,9 \times 10^7$ cfu/ml *Lactobacillus plantarum* A7, ενώ εκείνοι της ομάδας ελέγχου κατανάλωναν 200 ml/d συμβατικού γάλακτος σόγιας επί 8 εβδομάδες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η κατανάλωση προβιοτικού γάλακτος σόγιας μείωσε σημαντικά τη μεθυλίωση του προαγωγέα στην εγγύς και απομακρυσμένη περιοχή του MLH1 ($P < 0,01$ και $P < 0,0001$, αντίστοιχα) ενώ η συγκέντρωση της 8-υδροξυ-20-δεοξυγουανωσίνης (8-OHdG) ενός σημαντικού βιολογικού δείκτη οξειδωτικού στρες και καρκινογένεσης μειώθηκε σημαντικά ($P < 0,05$) σε σχέση με το γάλα σόγιας. Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της δραστηριότητας του υπεροξειδίου της δισμουτάσης (SOD - ένζυμο επιδιόρθωσης και περιορίζει την κυτταρική βλάβη που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες) στην προβιοτική ομάδα γάλακτος σόγιας σε σύγκριση με την αρχική τιμή ($P < 0,01$). Δεν υπήρξαν σημαντικές μεταβολές από την αρχική τιμή στη μεθυλίωση του προαγωγέα του MSH2 σε οποιαδήποτε ομάδα ($P > 0,05$).

Η κατανάλωση προβιοτικού γάλακτος σόγιας βελτίωσε την αντιοξειδωτική κατάσταση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μπορεί να μειώσει τη μεθυλίωση του προαγωγέα μεταξύ αυτών των ασθενών, υποδεικνύοντας ότι το προβιοτικό γάλα σόγιας είναι ένας υποσχόμενος παράγοντας για τη διαχείριση του διαβήτη.

Η μελέτη των Mahboobi et al, 2014 είχε ως στόχο την εκτίμηση των επιδράσεων της χορήγησης προβιοτικών στο λιπιδικό προφίλ του αίματος και την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με προδιαβήτη. Το δείγμα αποτέλεσαν 60 άτομα ηλικίας 25-65 ετών.

Οι συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος νηστείας των συμμετεχόντων ήταν 100-125 mg / dL ή τα επίπεδα γλυκόζης σε δοκιμασία ανοχής 2 ωρών ήταν 140-200 mg / dL ή και τα δύο, για < 2 μήνες.

Επίσης θα έπρεπε να έχουν ελεγχόμενη κατάσταση γλυκαιμίας και επίπεδα λιπιδικού προφίλ και να επιτρέπεται να ακολουθούν τα συνταγογραφούμενα φάρμακά τους κατά τη διάρκεια της μελέτης χωρίς να αλλάζουν τη δοσολογία τους.

Η ομάδα παρέμβασης ελάμβανε μία προβιοτική κάψουλα 500 mg κάθε μέρα για 8 εβδομάδες. Οι προβιοτικές κάψουλες περιείχαν 7×10^9 colony forming unit (CFU) *Lactobacillus Casei*, 2×10^9 CFU *Lactobacillus Acidophilus*, 1.5×10^9 CFU *Lactobacillus Rhamnosus*, 2×10^8 CFU *Lactobacillus Bulgaricus*, 2×10^{10} CFU *Bifidobacterium Breve*, 7×10^9 CFU *Bifidobacterium Longum*, 1.5×10^{10} CFU *Streptococcus Thermophilus* καθώς και άλλα συστατικά όπως φρουκτο-ολιγοσακχαρίτη (ως πρεβιοτικό), βιταμίνες της ομάδας B, μαλτοδεξτρίνη, λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο. Η ομάδα ελέγχου έλαβε όμοιες κάψουλες που περιείχαν άμυλο. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη έλαβαν 56 κάψουλες σε χρονική περίοδο 8 εβδομάδων.

Η συμπληρωματική χορήγηση των προβιοτικών δεν συνέβαλε σε σημαντικές μεταβολές της ολικής χοληστερόλης (TC), της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης της χοληστερόλης (LDL), της υψηλής συγκέντρωσης λιποπρωτεΐνης της χοληστερόλης (HDL), των τριγλυκεριδίων (TG), των TG / LDL και LDL / HDL μετά από 8 εβδομάδες. Μετά την προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η HDL χοληστερόλη μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με την ομάδα λήψης των προβιοτικών. Η ποσοστιαία μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν σημαντικά διαφορετική στην ομάδα λήψης των προβιοτικών σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($-3,10 \pm 2,22$ έναντι $3,24 \pm 1,96$, $p=0,01$), αν και αυτή η διαφορά δεν υπήρχε πια μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες ($p>0,05$).

Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι τα προβιοτικά δεν είχαν σημαντικές επιδράσεις στους λιπιδικούς δείκτες αν και είχαν θετικές επιδράσεις στη συστολική αρτηριακή πίεση.

Η μελέτη των Mazloun et al (2013) εξέτασε την υπόθεση ότι τα προβιοτικά μπορεί να επηρεάσουν τους βιοχημικούς δείκτες των διαβητικών ασθενών. Πήραν μέρος 34 διαβητικοί ασθενείς (26 ήταν γυναίκες και 8 άνδρες) ηλικίας 25 έως 65 ετών και διαγνωσμένοι με διαβήτη για λιγότερο από 15 χρόνια. Επιλέξιμοι για τη μελέτη ήταν οι ασθενείς με διαβήτη με γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 126 mg/dl, ηλικίας από 25 έως 65 ετών και διαγνωσμένοι με διαβήτη για διάστημα μικρότερο των 15 ετών. Με τυχαία δειγματοληψία οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: ομάδα παρέμβασης (προβιοτικά) και σε ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης ή θεραπείας έλαβαν 1500 mg προβιοτικές κάψουλες δύο φορές την ημέρα, μετά το μεσημεριανό γεύμα και το βραδινό γεύμα για 6 εβδομάδες. Τα προβιοτικά που χορηγήθηκαν περιλάμβαναν *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. bifidum* και *L. casei*. Οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο έλαβαν κάψουλες 1500 mg που περιέχουν 1000 mg στεατικό μαγνήσιο δύο φορές την ημέρα για έξι εβδομάδες. Τα μεγέθη που εξετάστηκαν ήταν ανθρωπομετρικά στοιχεία, η γλυκόζη, η ινσουλίνη, τα TG, η ολική

χοληστερόλη, LDL-C, HDL-C, μαλονιοδιαλδεΰδη (MDA-μέτρο της επίδρασης των δραστικών ριζών οξυγόνου στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα/εκτίμησης του οξειδωτικού στρες), υψηλής ευαισθησίας CRP (hs-CRP- μετρά με μεγαλύτερη ακρίβεια χαμηλότερες συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης) και IL-6.

Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ανθρωπομετρικών δεδομένων, συμπεριλαμβανομένου του δείκτη μάζας σώματος και της αναλογίας μέσης προς ισχίου σε ομάδες εικονικού φαρμάκου και θεραπείας. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης, συγκέντρωσης TG ορού και στα επίπεδα LDL-C μεταξύ εικονικού φαρμάκου και ομάδων θεραπείας. Τα επίπεδα HDL-C ήταν ελαφρώς αυξημένα μετά από προβιοτική θεραπεία, τα οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Τα επίπεδα ινσουλίνης, MDA και IL-6 μειώθηκαν και τα επίπεδα της hs-CRP ήταν αυξημένα, αν και όχι στατιστικά σημαντικά.

Στην έρευνα των Moroti et al. (2012) μελετήθηκε η επίδραση της κατανάλωσης ενός συμβιωτικού ροφήματος (ένα παρασκεύασμα με συνδυασμό προβιοτικών και πρεβιοτικών) στα επίπεδα γλυκόζης και χοληστερόλης πλάσματος σε ηλικιωμένους ανθρώπους με ΣΔ τύπου 2. Πήραν μέρος 20 γυναίκες (δέκα για την ομάδα εικονικού φαρμάκου και δέκα για την συμβιωτική ομάδα), ηλικίας 50-60 ετών, σε συνολική περίοδο 30 ημερών. Τα κριτήρια για συμπερίληψη στη μελέτη ήταν: ολική χοληστερόλη > 200 mg/dL, τριγλυκερίδια > 150 mg / dL και γλυκόζη πλάσματος νηστείας > 110 mg / dL. Η ομάδα του συμβιωτικού ροφήματος (10 άτομα) κατανάλωναν ημερήσια δόση 200 mL συμβιωτικού που περιείχε 10^8 UFC / mL *Lactobacillus acidophilus*, 10^8 UFC / mL *Bifidobacterium bifidum* και 2 g ολιγο-φρουκτόζη, ενώ οι άλλοι 10 εθελοντές (η ομάδα του εικονικού φαρμάκου) έπιναν καθημερινά την ίδια ποσότητα ροφήματος που δεν περιείχε κανένα συμβιωτικό βακτήριο.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, τα άτομα που κατανάλωναν το συμβιωτικό συμπλήρωμα διατροφής παρουσίασαν μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων κατά 25,84% και 37,27% αντίστοιχα.

Τρεις εθελοντές είχαν επίπεδα τριγλυκεριδίων άνω των 400 mg/dl και ως εκ τούτου επιλέχθηκαν για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης nHDL-C, η οποία αντιπροσωπεύει τα πιθανά αθηρογόνα σωματίδια (LDL, IDL, VLDL). Στο τέλος του πειράματος, οι εθελοντές που έλαβαν το συμβιωτικό συμπλήρωμα έδειξαν σημαντική μείωση στο n-HDLC (41.30%, $p < 0.05$).

Όσον αφορά την HDL χοληστερόλη των δυο ομάδων κατά την πειραματική περίοδο, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση (35,15%, $p < 0,05$) στην ομάδα που κατανάλωνε το συμβιωτικό μείγμα (43,33 έως 58,56 mg / dl) .

Η ομάδα του ψευδοφαρμάκου την ίδια χρονική περίοδο δεν παρουσίασε καμία σημαντική αλλαγή ($p > 0,05$) σε σχέση με την ολική χοληστερόλη HDL-C, n-HDL-C και τη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων (4.69, 9.74, 11.35, 17.07%, αντίστοιχα).

Σε όλη τη διάρκεια της μελέτης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση (38,89%, $p < 0,05$) στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (191,11 έως 116,78 mg / dl) στα άτομα που κατανάλωσαν το συμβιωτικό συμπλήρωμα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή ($p > 0,05$) στα επίπεδα γλυκόζης των ατόμων που κατανάλωσαν το συμπλήρωμα του εικονικού φαρμάκου.

Σκοπός της μελέτης των Ejtahed et al. (2011) ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της κατανάλωσης προβιοτικού και συμβατικού γιαουρτιού στο λιπιδικό προφίλ των ασθενών με ΣΔ τύπου 2. Στην έρευνα πήραν μέρος 60 άτομα (23 άνδρες και 37 γυναίκες) με διαβήτη τύπου 2. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν διαγνωστεί με ΣΔ για τουλάχιστον 1 έτος), με δείκτη μάζας σώματος (BMI) μικρότερο από 35 kg/m² και λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) μεγαλύτερη από 2,6 mmol/L.

Τόσο τα προβιοτικά όσο και τα συμβατικά γιαούρτια περιείχαν *Lactobacillus bulgaricus* και *Streptococcus thermophilus*. Το προβιοτικό γιαούρτι εμπλουτίστηκε επίσης με *B. Lactis Bb12* και *L. acidophilus La5*. Οι συμμετέχοντες κατανάλωναν καθημερινά 300 g προβιοτικού γιαουρτιού ή 300 g συμβατικού γιαουρτιού για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων.

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους των λιπιδίων του αίματος μεταξύ των προβιοτικών και των συμβατικών ομάδων κατά την έναρξη της έρευνας. Η κατανάλωση προβιοτικών γιαουρτιών προκάλεσε μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 4,54% και μείωση της LDL-C κατά 7,45% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Τα αποτελέσματα ανάλυσης της συνδιακύμανσης έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων σε TC ($p = 0,008$), LDL-C ($p = 0,004$), TC: HDL-C ($p = 0,027$) και LDL-C:HDL-C ($p = 0,033$) στο τέλος της μελέτης, προσαρμοσμένη για τη διάρκεια του διαβήτη, την πρόσληψη PUFA και τις αρχικές τιμές. Η κατανάλωση προβιοτικών γιαουρτιών προκάλεσε μείωση της τάξης του 4,54% στην TC και μείωση της LDL-C κατά 7,45% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,01$ και για τις δύο). Οι συγκεντρώσεις TC και LDL-C μειώθηκαν σημαντικά στην προβιοτική ομάδα σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές ($p < 0,001$ και για τις δύο).

Οι συγκεντρώσεις ορού TG και HDL-C παρέμειναν αμετάβλητες στην προβιοτική ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στο τέλος της μελέτης. Ωστόσο, η HDL-C μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια της μελέτης ($p = 0,043$). Ο λόγος TC:HDL-C μειώθηκε σημαντικά κατά 5,43% και η αναλογία LDL-C:HDL-C μειώθηκε σημαντικά κατά 8,6% στην προβιοτική ομάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης ($p = 0,02$ και $p = 0,004$ αντίστοιχα).

Συμπερασματικά το προβιοτικό γιαούρτι βελτίωσε τη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C σε διαβητικούς τύπου 2 και μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων.

Στην μελέτη των Shao et al. (2012), διερευνήθηκε η μικροβιολογική και ανοσολογική επίδραση της εντερικής διατροφής σε ασθενείς με γαστρεντερικό καρκίνο που περιπλέκονται με σακχαρώδη διαβήτη. Στη μελέτη αυτή, τυχαιοποιήθηκαν 67 ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος με σακχαρώδη διαβήτη στην ομάδα θεραπείας (n =33, εντερική διατροφή με προβιοτικά, γλουταμίνη και ιχθυέλαιο) και την ομάδα ελέγχου (n =34, κοινή εντερική διατροφή). Ο δείκτης αντοχής στην ινσουλίνη (InHOMA-IR) υπολογίστηκε επίσης χρησιμοποιώντας την αξιολόγηση μοντέλου ομοιόστασης (HOMA) και για τις δύο ομάδες και τα συμπληρωματικά δεδομένα σχετικά με την εμφάνιση νοσοκομειακών λοιμώξεων. Η εντερική παρέμβαση με προβιοτικά, γλουταθειόνη(το κυριότερο ενδογενές αντιοξειδωτικό που παράγεται από τα κύτταρα, συμμετέχοντας απευθείας στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών και των ενεργών μορφών του οξυγόνου) και ιχθυέλαιο μείωσε τον δείκτη ινσουλίνης και ινσουλίνης νηστείας, αύξησε τον αριθμό των CD4 και NK κυττάρων σε σύγκριση με την ομάδα ρουτίνας. Επιπλέον, η διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο (173,8 ημέρες) έναντι (214,2 ημέρες) μειώθηκε σημαντικά από 21 σε 17, στην ομάδα θεραπείας.

Σε μία διαφορετική αλλά σχετιζόμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Luoto et al. (2012), ερευνήθηκε η επίδραση της παρέμβασης με προβιοτικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στη συγκέντρωση αδιπονεκτίνης του πρωτογάλατος στον νεογνικό μεταβολισμό, τη διατροφή και την ανοσολογική λειτουργία. Σε αυτή τη μελέτη, πήραν μέρος 256 έγκυες γυναίκες που κατανεμήθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες μελέτης: διαιτητική παρέμβαση με προβιοτικά (δίαιτα / προβιοτικά), με εικονικό φάρμακο (δίαιτα / εικονικό φάρμακο) και με ομάδα ελέγχου (έλεγχος / εικονικό φάρμακο). Ο συνδυασμός *L. Rhamnosus* GG και *B. lactis* χρησιμοποιήθηκε στην ομάδα προβιοτικών επεμβάσεων. Η διαιτητική πρόσληψη αξιολογήθηκε με καταγραφή καταναλισκόμενων τροφίμων σε κάθε τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Δείγματα μητρικού γάλακτος συλλέχθηκαν μετά τη γέννηση (πρωτόγαλα) για ανάλυση συγκέντρωσης αδιπονεκτίνης. Ως αποτέλεσμα, η διαιτητική παρέμβαση με προβιοτικά αύξησε σημαντικά τη συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης του πρωτογάλατος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (12,7 ng/ml έναντι 10,2 ng/ml, $p = 0,024$). Αυτή η βελτιωμένη συγκέντρωση αδιπονεκτίνης είναι ένα μέτρο της νεογνικής μεταβολικής ομοιόστασης και αποτελεί επίσης δείκτη μειωμένων πιθανοτήτων διαβήτη κύησης.

4.3. Μελέτες ανασκόπησης και μετά-ανάλυσης

Εκτός από τις τυχαιοποιημένες διπλές-τυφλές κλινικές δοκιμές την τελευταία δεκαετία πραγματοποιήθηκαν και αρκετές μελέτες ανασκόπησης και μετά ανάλυσης αυτών.

Σκοπός της μετά ανάλυσης των Kasińska και Drzewoski (2015) ήταν να εκτιμηθεί η ικανότητα των προβιοτικών να τροποποιήσουν επιλεγμένους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Αναζητήσαν στις βάσεις δεδομένων PubMed, Embase, Cochrane Library και Scopus τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) που έγιναν μέχρι τον Ιανουάριο του 2015 και αφορούν την επίδραση των προβιοτικών σε επιλεγμένες τροποποιήσιμες καρδιομεταβολικές παραμέτρους σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Εξετάστηκαν τα ακόλουθα τελικά σημεία: γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG), συγκέντρωση ινσουλίνης, αντίσταση στην ινσουλίνη, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c (HbA1c), καθώς και τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, λιποπρωτεϊνών χοληστερόλης χαμηλής και υψηλής πυκνότητας και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων μπορεί να βελτιώσει, τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό, τον μεταβολικό έλεγχο σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Πιο αναλυτικά:

- Υπήρξε σημαντική επίδραση των προβιοτικών στη μείωση των επιπέδων HbA1c (τυποποιημένη μέση διαφορά SMD= -0,81, διάστημα εμπιστοσύνης (CI: -1,33 έως -0,29, $p=0,0023$, $I^2 = 68,44\%$, $p = 0,0421$ για ετερογένεια) και HOMA-IR (SMD: -2,10, CI: -3,00 έως -1,20, $p<0,001$, $I^2 = 82,91\%$, $p= 0,0029$ για ετερογένεια). Η χρήση προβιοτικών συμπληρωμάτων δεν είχε σημαντική επίδραση στα επίπεδα FPG, ινσουλίνης και CRP καθώς και στο λιπιδικό προφίλ.
- Ως προς τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας: προέκυψε σημαντική μείωση της FPG μετά την κατανάλωση προβιοτικών συμπληρωμάτων. Η μετα-ανάλυση δεν έδειξε σαφή επίδραση των προβιοτικών συμπληρωμάτων στα επίπεδα της FPG (SMD: -1,05, CI, -2,66 έως 0,56, $p = 0,2017$). Οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες έδειξαν εξαιρετικά σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 97,66\%$, $p < 0,001$).
- Ως προς τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης: έδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων HbA1c σε διαβητικούς ασθενείς που έλαβαν προβιοτικά σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (SMD: -0,81, CI: -1,33 έως -0,29, $p=0,0021$). Η ετερογένεια των περιλαμβανομένων μελετών ήταν μέτρια ($I^2 = 68,44\%$, $p=0,0421$).
- Προβιοτικά και επίπεδα ινσουλίνης: Τρεις από τις πέντε μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανάλυση έδειξαν σημαντική μείωση των επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα μετά την κατανάλωση προβιοτικών συμπληρωμάτων. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα μέσα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα μεταξύ των προβιοτικών και του εικονικού φαρμάκου, με βάση μια συγκεντρωτική εκτίμηση (SMD: -1,27, CI: -2,56 έως 0,02, $P = 0,0546$, $I^2 = 96,49\%$, $p<0,001$).

- Προβιοτικά και αντίσταση στην ινσουλίνη: Μια συγκεντρωτική ανάλυση των 3 κατέδειξε σημαντική μείωση του HOMA-IR μετά τη χρήση προβιοτικών (SMD: -2,10, CI: -3,00 έως -1,2, $p < 0,001$, $I^2 = 82,91\%$, $p = 0,0029$ ετερογένεια).
- Προβιοτικά και επίπεδα ολικής χοληστερόλης: Μόνο 2 έρευνες που περιλαμβάνονται σε αυτή την ανάλυση έδειξαν σημαντική μείωση των επιπέδων TC μετά τη χορήγηση προβιοτικών τύπων. Ένα ομαδοποιημένο αποτέλεσμα βρέθηκε ότι είναι μη σημαντικό (SMD: 0,12, CI: -1,32 έως 1,57, $p = 0,8664$, $I^2 = 96,48\%$, $p < 0,001$ ετερογένεια).
- Επίπεδα προβιοτικών και τριγλυκεριδίων: 3 μελέτες έδειξαν σημαντική μείωση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μετά τη χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων. Παρόλα αυτά, διαπιστώθηκε μη σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προσθήκης προβιοτικών και του εικονικού φαρμάκου σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 (SMD: -0,27, CI: -2,04 έως 1,50, $p = 0,7655$, $I^2 = 97,43\%$, $p < 0,001$ ετερογένεια).
- Προβιοτικά και επίπεδα λιποπρωτεϊνών χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας: μόνο 1 μελέτη έδειξε σημαντική μείωση στα επίπεδα της LDL-C μετά τη χορήγηση προβιοτικών. Το συνολικό αποτέλεσμα βρέθηκε ότι δεν είναι σημαντικό (SMD: 0,37, CI: -0,69 έως 1,43, $p = 0,4947$, $I^2 = 93,68\%$, $p < 0,001$ ετερογένεια).
- Προβιοτικά και επίπεδα λιποπρωτεϊνών χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας: Μόνο RCTs που περιλαμβάνονται σε αυτή την ανάλυση κατέδειξαν σημαντική αύξηση στα επίπεδα της HDL-C μετά τη χορήγηση προβιοτικών. Ωστόσο, δεν βρέθηκε σημαντική συνολική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης προβιοτικών και HDL χοληστερόλης (SMD: 0,73, CI: -0,50 έως 1,96, $p = 0,2472$). Οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν ήταν εξαιρετικά ετερογενείς ($I^2 = 95,22\%$, $p = 0,0003$).

Στόχος των Zhang et al. (2016) ήταν η διερεύνηση της επίδρασης των προβιοτικών στο μεταβολισμό της γλυκόζης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με τη χρήση μετα-ανάλυσης των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών. Οι μελέτες αναζητήθηκαν στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Embase, Web of Science και PubMed μέχρι τον Αύγουστο του 2014. Στην μετα ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 7 μελέτες. Η διάρκεια της μελέτης κυμαινόταν από 4 έως 8 εβδομάδες.

Όλες οι μελέτες ανέφεραν αλλαγές στο FPG. Τέσσερις μελέτες ανέφεραν μεταβολές στη συγκέντρωση ινσουλίνης και μόνο 3 μελέτες ανέφεραν αλλαγές στα επίπεδα HbA1c και HOMA-IR. Το χρησιμοποιούμενο προβιοτικό είδος και δόση ποικίλλει μεταξύ των μελετών. Πέντε μελέτες χρησιμοποίησαν συνδυασμό περισσότερων από 2 στελεχών, ενώ μόνο 2 μελέτες χρησιμοποίησαν ένα μόνο είδος προβιοτικών. Η συνολική ημερήσια δόση προβιοτικής κατανάλωσης ποικίλει από 10^6 έως 10^8 μονάδες CFU, εκτός από μία μελέτη που χρησιμοποίησε 1500 mg προβιοτικές κάψουλες δύο φορές ημερησίως. Τα άτομα δύο μελετών στην ομάδα παρέμβασης κατανάλωναν προβιοτικό γιαούρτι

και τα άτομα της ομάδας ελέγχου κατανάλωναν συμβατικό γιαούρτι που περιείχε *Lactobacillus Delbrueckii* και *Streptococcus thermophilus*. Τα άτομα δύο μελετών στην ομάδα παρέμβασης κατανάλωναν προβιοτικές κάψουλες και εκείνα της ομάδας ελέγχου κατανάλωναν κάψουλες placebo. Μόνο δύο μελέτες ανέφεραν τη διάρκεια του διαβήτη, εκ των οποίων το ένα ήταν λιγότερο από 15 έτη και το άλλο ήταν τουλάχιστον 1 έτος.

Οι μεταβολές της γλυκόζης νηστείας αναφέρθηκαν σε όλες τις μελέτες. Η μετα-ανάλυση 8 δοκιμών έδειξε σημαντική μείωση της FPG κατά 15,92 mg / dL (95% CI -29,75 έως -2,09, $p=0,02$) σε σύγκριση με ομάδες ελέγχου. Οι μελέτες που περιλαμβάνονται δεν ήταν ομογενείς ($I^2 = 64\%$, $P < 0,05$). Ο περιορισμός της ανάλυσης σε δοκιμές με χρήση γιαουρτιού χωρίς έλεγχο δεν έδειξε σημαντική μείωση σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Η ανάλυση της υποομάδας διεξήχθη σε δοκιμές με ομάδες ελέγχου μη-γιαουρτιού. Η μετα-ανάλυση των δοκιμών με πολλαπλά είδη προβιοτικών βρήκε σημαντική μείωση στην FPG (WMD: -35,41 mg/dL, 95% CI: -5,93 έως -18,48), με υψηλή ομοιογένεια ($I^2 = 12\%$ $p=0,05$). Αυτές οι δοκιμές που χρησιμοποίησαν ένα είδος προβιοτικών ως θεραπεία δεν παρουσίασαν σημαντική μείωση σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου.

Η διάρκεια της παρέμβασης για χρονικό διάστημα 8 εβδομάδων οδήγησε σε σημαντική μείωση της FPG (WMD: -20,34 mg / dL, 95% CI: -35,92 έως -4,76, $p<0,05$), με υψηλή ομοιογένεια ($I^2 = p> 0,05$). Η ανάλυση της υποομάδας θεραπείας σε αυτές τις παρεμβάσεις με διάρκεια παρέμβασης για χρονικό διάστημα 8 εβδομάδων δεν παρουσίασε σημαντική μείωση σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Τρεις μελέτες αξιολόγησαν την επίδραση των προβιοτικών στο επίπεδο της HbA1c και εμφάνισαν σημαντική μεταβολή της τάξης του 0,5% (95% CI: -0,82 έως -0,25, $p<0,001$) στη μέση διαφορά της HbA1c σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, με υψηλή ομοιογένεια ($I^2 = 4\%$, $P> 0,05$). Μόνο τέσσερις μελέτες ανέφεραν τις επιδράσεις των προβιοτικών στη συγκέντρωση της ινσουλίνης. Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης έδειξε μια σημαντική μεταβολή της τάξης των 1,35 mIU/L (95% CI -2,38 έως -0,31, $p<0,05$) στη μέση διαφορά της συγκέντρωσης ινσουλίνης σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου και η ομοιογένεια ήταν υψηλή ($I^2 = 0\%$, $p> 0,05$). Τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης ότι η προβιοτική θεραπεία μείωσε σημαντικά τα επίπεδα του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR) και της συγκέντρωσης της ινσουλίνης (WMD: -1,08, 95% CI: -1,88 έως -0,28 και WMD: 1,35 mIU / L, 95% CI: -2,38 έως -0,31 αντίστοιχα).

Η μετα-ανάλυση αυτή υποδηλώνει ότι η κατανάλωση προ-φαρμάκων μπορεί να βελτιώσει το μεταβολισμό της γλυκόζης σε ένα μέτριο βαθμό, με πιθανώς μεγαλύτερη επίδραση όταν η διάρκεια της παρέμβασης είναι μεγαλύτερη από 8 εβδομάδες ή καταναλώνονται πολλαπλά είδη προβιοτικών. Η επίδραση των προβιοτικών στο μεταβολισμό της γλυκόζης, ιδιαίτερα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς και οι μηχανισμοί με τους οποίους τα προβιοτικά μπορούν να επηρεάσουν τη μεταβολισμό της γλυκόζης και την υγεία χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.

Σκοπός της μελέτης των Li et al. (2016) ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της χρήσης προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής στο μεταβολικό προφίλ του ΣΔ τύπου 2. Έγινε βιβλιογραφική αναζήτηση στις βάσεις PubMed, EMBASE και Cochrane μέχρι τις 12 Απριλίου 2016. Τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο τυχαίου αποτελέσματος και εκφράστηκαν ως τυποποιημένη μέση διαφορά (SMD) με διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI). Η ετερογένεια εκτιμήθηκε και ποσοτικοποιήθηκε (I^2). Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 12 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs). Τα λιπιδικά προφίλ ($n = 508$) και γλυκόζη αίματος νηστείας (FBG) ($n = 520$) αναφέρθηκαν σε 9 μελέτες. Το μοντέλο ομοιόστασης για τον δείκτη αντοχής στην ινσουλίνη (HOMA-IR) ($n = 368$) και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) ($n = 380$) αναφέρθηκαν σε 6 δοκιμές. Τα προβιοτικά θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη FBG (SMD: $-0,61$ mmol/L, 95% CI $[-0,92, -0,30]$, $p = 0,0001$). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης τα προβιοτικά μπορούν να αυξήσουν τη λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας (HDL-C) (SMD: $0,42$ mmol / L, 95% CI: $0,08$ έως $0,76$, $p = 0,01$). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας (LDL-C), τη συνολική χοληστερόλη (TC), τα τριγλυκερίδια (TG), την HbA1c και τον δείκτη HOMA-IR μεταξύ της ομάδας θεραπείας και της ομάδας ελέγχου.

Συμπερασματικά, αυτή η μετα-ανάλυση των διαθέσιμων RCTs υποδεικνύει ότι τα προβιοτικά έχουν ευεργετική επίδραση στο FBG και το HDL-C. Οι χορήγηση προβιοτικών παραγόντων μπορεί να αποτελέσει μια νέα μέθοδο διαχείρισης του διαβήτη. Ωστόσο, προτού μπορέσουν να συνιστώνται για χρήση στην υποστηρικτική θεραπεία του ΣΔ τύπου 2, εξακολουθούν να απαιτούνται πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές μεγάλης κλίμακας και μεγάλης διάρκειας.

Οι Sun και Buys (2016) εξέτασαν τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που δημοσιεύθηκαν στα αγγλικά σε πολλαπλές βάσεις δεδομένων από τον Ιανουάριο του 2000 έως τον Ιούνιο του 2015. Στην έρευνα έχουν συμπεριληφθεί μόνο μελέτες που αφορούσαν παράγοντες σχετιζόμενους με γλυκόζη ως μεταβλητές έκβασης. Τα κύρια αποτελέσματα ενδιαφέροντος για τις μελέτες ήταν οι μέσες μεταβολές στη μέτρηση της γλυκόζης, της HbA1c, της ινσουλίνης και του δείκτη ομοιόστασης, της εκτιμώμενης αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR).

Τα τέσσερα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της συμπερίληψης και του αποκλεισμού των μελετών και ήταν τα εξής:

1. Στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες συμμετείχαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή συναφείς παράγοντες κινδύνου.
2. Όλες οι μελέτες αφορούσαν ανθρώπινους συμμετέχοντες.
3. Οι συμμετέχοντες στο δείγμα διανεμήθηκαν τυχαία σε ομάδες παρέμβασης (κατανάλωση προβιοτικών) και ελέγχου (εικονικό φάρμακο) σε όλες τις δημοσιεύσεις.

4. Ένας ή περισσότεροι από τους ακόλουθους παράγοντες συμπεριλήφθηκαν ως μεταβλητές έκβασης: γλυκόζη, HbA1c, ινσουλίνη και HOMA-IR.

Τελικά στην μετα-ανάλυση συμπεριελήφθησαν συνολικά έντεκα μελέτες με 614 άτομα. Διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές συγκεντρωτικές μέσες διαφορές μεταξύ των προβιοτικών και των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο ομάδων για τη μείωση της γλυκόζης ($-0,52$ mmol / l, 95% CI $-0,92$ έως $-0,11$ mmol / l, $p=0,01$) και της HbA1c ($-0,32\%$, 95% CI $-0,57$, έως $-0,07\%$, $p=0,01$). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συγκεντρωτική μέση διαφορά μεταξύ των προβιοτικών και των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο ομάδων για τη μείωση της ινσουλίνης στο πλάσμα ($-0,48$ μ IU / ml, 95% CI $-1,34$ έως $-0,38$ μ IU / ml, $p = 0,27$) και του HOMA-IR (συνεωμένο αποτέλεσμα $-0,44$, 95% CI $-1,57$ έως $-0,70$, $p = 0,45$). Η μετα-ανάλυση αναγνώρισε ότι τα προβιοτικά είχαν σημαντικές επιπτώσεις στη μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα, της HbA1c, της ινσουλίνης και της HOMA-IR σε συμμετέχοντες με διαβήτη, αλλά όχι σε συμμετέχοντες με άλλους παράγοντες κινδύνου.

Συνοπτικά, τα ευρήματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η χρήση συμπληρωματικών προβιοτικών είναι αποτελεσματική στη βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η επίδραση της χρήσης προβιοτικών στη γλυκόζη είναι πιο αποτελεσματική όταν χρησιμοποιείται στη μορφή της κάψουλας και με πολλαπλά στελέχη και είναι πιο αποτελεσματική στους συμμετέχοντες με μειωμένα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος και δείκτη ανθεκτικότητας στην ινσουλίνη. Με τη βελτίωση των πολλαπλών παραγόντων κινδύνου του διαβήτη, τα προβιοτικά μπορεί να αποτελέσουν μια πιθανή οδό για τη βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιπλοκών του διαβήτη και της αυξανόμενης επίπτωσής του.

Η Elena Barengolts (2016) διερεύνησε, τους ρόλους της μικροχλωρίδας, των προ-, πρε- και συν-βιοτικών σε μεταβολικές καταστάσεις (παχυσαρκία, προδιαβήτη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2) μέσα από δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs).

Οι μελέτες RCT σε άτομα με παχυσαρκία και προδιαβήτη καθώς και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έδειξαν ασυνεπή αποτελέσματα με κυρίως ουδέτερη επίδραση σε όλες τις εκτιμώμενες μεταβολικές παραμέτρους όπως το σωματικό βάρος, ο Δείκτης Μάζας Σώματος, η γλυκόζη νηστείας και μεταγευματικής, ινσουλίνη, εκτίμηση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και δείκτη ινσουλinoαντίστασης (HOMA-IR). Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση της ολικής χοληστερόλης, λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας και τριγλυκεριδίων αλλά η πλειονότητα των μελετών δεν έδειξε καμία επίδραση στο συνολικό λιπιδικό προφίλ. Οι υποκλινικοί δείκτες φλεγμονής φαίνονται να μειώνονται μερικές φορές ουσιαστικά. Για παράδειγμα, οι δείκτες μειώθηκαν ως ακολούθως: η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP) μειώθηκε κατά 35,6%, οι λιποπολυσακχαρίτες

από 22 έως 28% (26,27) και η μηλονικη-αλδεϋδη(MDA) κατά 37,2%. Αντιστρόφως, η αντιοξειδωτική άμυνα (ολική αντιοξειδωτική ικανότητα) αυξήθηκε κατά 18,8%.

Οι παρεμβάσεις που σχετίζονται με τη διατροφή, συμπεριλαμβανομένων των πρεβιοτικών, των προβιοτικών και των συν-βιοτικών (που συνδυάζουν προ-και πρεβιοτικά) μπορεί να ωφελήσουν τις μεταβολικές διεργασίες. Τα πρεβιοτικά είναι σύνθετοι υδατάνθρακες (δηλ. Φυτικές ίνες). Τα αποτελέσματα των RCT των πρεβιοτικών υποδηλώνουν ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος, μειωμένη γλυκόζη νηστείας και μεταγευματικής, και βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και λιπιδικό προφίλ. Μερικοί δείκτες φλεγμονής μειώθηκαν, άλλες φορές ουσιαστικά (20-30%), ενώ οι RCTs για τα προβιοτικά έδειξαν σημαντικά αλλά μικρά αποτελέσματα στο σωματικό βάρος (<3%) και τις μεταβολικές παραμέτρους. Το αποτέλεσμα παρατηρήθηκε κυρίως με τη χορήγηση γάλακτος ή γιαουρτιού που έχει υποστεί ζύμωση σε σύγκριση με τη μορφή της κάψουλας, την κατανάλωση για τουλάχιστον 8 εβδομάδες και τη χρήση πολλαπλών και όχι μεμονωμένων βακτηριακών στελεχών. Οι μεταβολές στη μικροχλωρίδα παρατηρήθηκαν κατά καιρούς με προ- και πρεβιοτικά. Συμπέρασμα: Τα προ-, πρε- και συν-βιοτικά θα μπορούσαν να αποδειχθούν χρήσιμα, αλλά χρειάζονται περαιτέρω έρευνες για να αποφανιστεί η κλινική τους σημασία για την πρόληψη και τη διαχείριση της μεταβολικής νόσου.

Στην συστηματική ανασκόπηση των Samah et al. (2016) έγινε αναζήτηση ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των EMBASE, PubMed / Medline, SpringerLink, της βιβλιοθήκης Cochrane και του δικτυακού τόπου του δοκιμαστικού μητρώου (ClinicalTrials.gov), μέχρι τον Οκτώβριο του 2015. Οι σχετικές μελέτες εντοπίστηκαν, επιλέχτηκαν και αξιολογήθηκαν για τον κίνδυνο μεροληψίας. Τα πρωταρχικά αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης ήταν η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και η γλυκόζη αίματος νηστείας (FBG). Ως δευτερογενή αποτελέσματα θεωρήθηκαν η ινσουλίνη πλάσματος νηστείας, ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης (HOMA-IR), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ιντερλευκίνη-6 και η μαλονδιαλδεϋδη. Οι μέσες διαφορές (MD) μεταξύ των προβιοτικών και των ομάδων ελέγχου για όλα τα αποτελέσματα συγκεντρώθηκαν με τη χρήση είτε μοντέλου σταθερού ή τυχαίου αποτελέσματος. Η στατιστική ετερογένεια αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας δοκιμασίες I^2 και chi-squared.

Τα κριτήρια συμπερίληψης αυτής της συστηματικής ανασκόπησης και της μετα-ανάλυσης ήταν τα εξής: α) τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT), β) ενήλικες ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (ηλικία 18 ετών και άνω) και γ) χρήση προβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της κάψουλας, του γιαουρτιού και του κεφίρ, ως παρέμβαση. Από την άλλη πλευρά αποκλείστηκαν οι μελέτες που εμφανίζονταν μόνο ως περιλήψεις χωρίς πλήρες επακόλουθο κείμενο, κλινικές μελέτες, μελέτες in vitro ή in vivo, άρθρα ανασκόπησης, μη αγγλικές βιβλιογραφίες, μελέτες που αφορούν ασθενείς με GDM, Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (T1DM), οποιεσδήποτε άλλες μεταβολικές ασθένειες όπως

παχυσαρκία ή υπερχοληστερολαιμία, μελέτες χωρίς προβιοτικό γένος / στελέχη που αναφέρθηκαν και μελέτες που χρησιμοποιούν συμβιωτικά (δηλαδή προβιοτικά σε συνδυασμό με πρεβιοτικά). Τα πρωταρχικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης ήταν HbA1c και FBG, τα δευτερογενή αποτελέσματα συμπεριλάμβαναν την ινσουλίνη πλάσματος νηστείας, δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR) και δείκτες φλεγμονής.

Στην συστηματική ανασκόπηση περιλήφθηκαν έξι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs), ενώ μόνο πέντε συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Οι περισσότερες μελέτες RCT παρουσιάστηκαν με χαμηλό ή ασαφή κίνδυνο απόκλισης. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η FBG ήταν σημαντικά χαμηλότερη με την κατανάλωση προβιοτικών (MD = -0.98 mmol / L, 95% CI: -1,17 έως 0,78, $p < 0,00001$), με μέτρια αλλά ασήμαντη ετερογένεια. Ασήμαντες αλλαγές μεταξύ των ομάδων παρατηρήθηκαν επίσης για την HbA1c και άλλες δευτερογενείς εκβάσεις.

Η τρέχουσα μετα-ανάλυση έδειξε μέτρια ωφέλιμη υπογλυκαιμική επίδραση ορισμένων προβιοτικών, με σημαντικά χαμηλότερη FBG. Ωστόσο, τα ευρήματα σχετικά με την HbA1c, τα αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά αποτελέσματα των προβιοτικών στην κλινική πράξη παραμένουν ασυνεπή και αντιφατικά. Τα ευρήματα υποδηλώνουν την ανάγκη για καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες για την περαιτέρω αξιολόγηση των πιθανών ευεργετικών επιδράσεων των προβιοτικών στη διαχείριση του ΣΔ τύπου 2.

Στόχος της συστηματικής ανασκόπησης των Akbari και Hendijani (2016) ήταν να εκτιμηθούν οι επιδράσεις της κατανάλωσης προβιοτικών στον γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικούς ασθενείς. Πηγές δεδομένων ήταν τα PubMed, Scopus, Web of Science (πρώην ISI Web of Knowledge), Κεντρικό Μητρώο Ελεγχόμενων Δοκιμών Cochrane, ClinicalTrials.gov, και ProQuest Dissertations and Theses. Οι βάσεις δεδομένων αναζητήθηκαν μέχρι τον Νοέμβριο του 2015. Οι μεταβλητές που μελετήθηκαν ήταν η γλυκόζη αίματος νηστείας, η συγκέντρωση ινσουλίνης, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αιμοσφαιρίνη A1c. Από τις 2736 αναφορές που εξετάστηκαν, οι 13 κλινικές δοκιμές πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης.

Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης έχουν ως εξής:

- Γλυκόζη αίματος νηστείας. Η γλυκόζη αίματος νηστείας μετρήθηκε σε 8 δοκιμές πριν και μετά τη χορήγηση προβιοτικών και εικονικών φαρμάκων. Συνολικά, η μετα-ανάλυση έδειξε ότι τα προβιοτικά μείωσαν σημαντικά την FBG σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (SMD = -1,583, 95% CI: -4,18 έως 4,18, $P=0,000$). Ωστόσο, η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν υψηλή ($I^2= 92,8\%$, $P=0,000$). Αναλύσεις υποομάδων με βάση τον τύπο μικροοργανισμού (ζυμομύκητες ή βακτήρια) έδειξαν ότι τα συμπληρώματα ζύμης προκάλεσαν μεγαλύτερη μείωση σε FBG από τα συμπληρώματα που περιέχουν βακτήρια (SMD για τα συμπληρώματα ζυμομύκητα = -2.644, $P=0,000$, SMD για

συμπληρώματα που περιέχουν βακτήρια = -1,210, $P=0,001$). Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών στις οποίες χορηγήθηκαν βακτηριακά είδη εξακολουθεί να είναι υψηλή ($I^2 = 88,1\%$, $P=0,000$). Ωστόσο, αναδρομική μελέτη με βάση τον αριθμό των βακτηριακών ειδών σε προβιοτικά προϊόντα μείωσε την ετερογένεια σε 40,84%. Στην πραγματικότητα, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των βακτηριακών ειδών, τόσο πιο σημαντική ήταν η μείωση του FBG. Διαχωρίζοντας τις δοκιμές που χρησιμοποίησαν ένα βακτηριακό είδος από αυτά που χρησιμοποιήθηκαν 2 ή περισσότερα, βρέθηκε ότι προϊόντα που περιείχαν περισσότερα από ένα βακτηριακά είδη μπορούσαν να μειώσουν σημαντικά την FBG ($P=0,000$) σε σύγκριση με εκείνα που περιείχαν μόνο ένα ($P=0,337$). Όταν διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ του ΔΜΣ ή της διάρκειας της θεραπείας και της ετερογένειας ή της μείωσης της FBG, τα αποτελέσματα δεν ήταν σημαντικά.

- HbA1c. Έξι μελέτες ανέφεραν τα επίπεδα HbA1c. Βρέθηκε ότι η χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων διατροφής έχει σημαντική επίδραση (μείωση) της HbA1c σε διαβητικούς ασθενείς ($n=6$ μελέτες, $SMD= -1.779$, 95% CI, -2,657 έως -0,901, $P=0,000$). Ωστόσο, υπήρξε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2=90.7\%$, $P=,000$). Η ανάλυση της υποομάδας δεν αποκάλυψε οποιαδήποτε σημαντικά ευρήματα, αν και αναδρομική μελέτη αυτών έδειξε ότι ένας υψηλότερος BMI και ένας μεγαλύτερος αριθμός βακτηριακών ειδών σε προβιοτικά συμπληρώματα ήταν αποτελεσματικά στη μείωση της HbA1c μετά την παρέμβαση.
- Επίπεδο ινσουλίνης αίματος και αντίσταση στην ινσουλίνη. Τρεις μελέτες ανέφεραν επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα. Τα δεδομένα από αυτές τις μελέτες έδειξαν ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της προβιοτικής ομάδας και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, αλλά υπήρχε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($n=3$ μελέτες, $SMD=-0.074$, 95% CI -0.796 έως 0,648, $P=0,841$, $I^2= 79,8\%$, $P=0,007$). Η ανάλυση της υποομάδας δεν ήταν εφικτή επειδή ο αριθμός των δοκιμών ήταν πολύ χαμηλός.

Η χορήγηση προβιοτικών φαίνεται να έχει ευεργετικό ρόλο στη διαχείριση του διαβήτη τύπου

2. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες με επαρκή μεγέθη δείγματος και μεθοδολογία για την ενημέρωση σχετικά με την ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας.

Οι Ruan et al. (2015) διερεύνησαν την επίδραση των προβιοτικών στο γλυκαιμικό έλεγχο σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών. Οι πηγές αναζήτησης δεδομένων ήταν οι PubMed, Embase, Βιβλιοθήκη Cochrane και ClinicalTrials.gov έως τον Οκτώβριο του 2014.

Τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων και εκφράστηκαν ως μέσες διαφορές (MD) με 95% CI. Η ετερογένεια εκτιμήθηκε (Cochran's Q test) και ποσοτικοποιήθηκε (I^2). Συμπεριλήφθηκαν δεκαεπτά τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, στις

οποίες αναφέρθηκαν 17 συγκριτικές μετρήσεις της γλυκόζης στο αίμα νηστείας, της ινσουλίνης πλάσματος νηστείας και της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Η κατανάλωση προβιοτικών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μείωσε σημαντικά τη γλυκόζη νηστείας (MD = -0,31 mmol / L, 95% CI: 0,56 έως 0,06, $p = 0,02$), ινσουλίνη πλάσματος νηστείας (MD = -1,29 μ U / mL, 95% CI: -2,17 έως -0,41, $p = 0,004$) και HOMA-IR (MO = 0,48, 95% CI -0,83 έως -0,13, $p = 0,007$).

Η έρευνα έδειξε ότι η κατανάλωση προβιοτικών έχει μέτρια βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Η τροποποίηση του μικροβιώματος του εντέρου με την προσθήκη προβιοτικών συμπληρωμάτων μπορεί να είναι μια μέθοδος για την πρόληψη και τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας στην κλινική πρακτική.

4.4. Μελέτες σε ζώα

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει αρκετές μελέτες σε ζώα για την διερεύνηση του μηχανισμού επίδρασης των προβιοτικών στη διαχείριση του διαβήτη. Αρχικά, μελετήθηκαν τα αντιδιαβητικά αποτελέσματα της από του στόματος χορήγησης του *Lactobacillus casei* σε τρία διαφορετικά μοντέλα ποντικών:

- (1) ποντικών με ΣΔ τύπου 2 χρησιμοποιώντας ποντίκια KK-Ay (μοντέλο τύπου 2 διαβητικών ποντικών που παρουσιάζουν παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία, σοβαρού βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση),
- (2) μοντέλο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1,
- (3) μοντέλο με σακχαρώδη διαβήτη που προκλήθηκε από αλλοζάνη (τοξική ένωση απλής δομής, με την εξής χαρακτηριστική ιδιότητα, είναι επιλεκτικά τοξική προς τα β -κύτταρα του παγκρέατος)

Σε όλες αυτές τις μελέτες, μείωσε το επίπεδο γλυκόζης πλάσματος και την εμφάνιση διαβήτη. Στην από του στόματος χορήγηση η μείωση ήταν 0,05% και στα συμπληρώματα διατροφής η μείωση ήταν 0,1% (Panwar et al., 2013).

Σε μια άλλη μελέτη, η διατροφή των διαβητικών ποντικών με *Lactobacillus Rhamnosus* GG για 9 εβδομάδες (από την ηλικία των 9 έως τις 18 εβδομάδες) μείωσε το επίπεδο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο αίμα και βελτίωσε την ανοχή στη γλυκόζη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που τράφηκε με κοινή διατροφή. Στην ομάδα θεραπείας με *L. Rhamnosus* GG, το επίπεδο ινσουλίνης στον ορό σε 30 λεπτά μετά τη φόρτωση γλυκόζης ήταν σημαντικά υψηλότερο από ό,τι στην ομάδα ελέγχου ($p < 0,05$).

Σε μια διαφορετική μελέτη, η χορήγηση προβιοτικού dahi που περιείχε 10^8 cfu/g *Lactobacillus acidophilus* NCDC14 και *L. casei* NCDC19 μείωσε σημαντικά τη γλυκόζη αίματος, την

γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τριγλυκερίδια σε διαβητικά ποντίκια. Παρομοίως, σε μια παράλληλη μελέτη, αποκαλύφθηκε ότι η προβιοτική προ-επεξεργασία με ένα μείγμα *L. acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* και *L. Rhamnosus* μείωσε τη γλυκόζη αίματος και βελτίωσε τη βιοδιαθεσιμότητα της γλικλαζίδης, μιας σουλφονυλουρίας δεύτερης γενιάς που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Panwar et al., 2013).

Τα προβιοτικά έχουν επίσης αναφερθεί ότι επιδρούν θετικά έναντι της αντίστασης στην ινσουλίνη αυξάνοντας τα φυσικά κύτταρα-φονείς T (NKT). Το ήπαρ είναι το κύριο όργανο στόχος που είναι υπεύθυνο για την προκαλούμενη από φλεγμονή αντίσταση στην ινσουλίνη, όπου η φλεγμονή ρυθμίζεται μέσω των κυττάρων NKT με εξισορρόπηση της παραγωγής προ-φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών. Η εξάντληση των κυττάρων NKT στο ήπαρ οδήγησε στην υπερπαραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και η HFD (High-Fat-Diet) ήταν γνωστό ότι προκαλεί εξάντληση των ηπατικών κυττάρων NKT με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντοχής στην ινσουλίνη. Εντούτοις, η επαγόμενη από HFD εξάντληση των κυττάρων NKT βρέθηκε ότι βελτιώθηκε σημαντικά κατά την από του στόματος χορήγηση της προβιοτικών. Αυτή η προβιοτική θεραπεία επίσης μείωσε το βάρος, βελτίωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη φλεγμονή ρυθμίζοντας την έκφραση του TNF- α και μειώνοντας τη δραστηριότητα δέσμευσης του NF- κ B (πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που ελέγχει τη μεταγραφή του DNA, την παραγωγή κυτοκινών και την κυτταρική επιβίωση). Σε δύο μετέπειτα μελέτες που πραγματοποιήθηκαν ταυτόχρονα, διαπιστώθηκε ότι η προβιοτική θεραπεία με *L. plantarum* DSM 15313 και *L. reuteri* GMNL-263 μειώνει τη γλυκόζη αίματος και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αντίστοιχα σε ποντίκια HFD C57BL / 6J και STZ (Panwar et al., 2013).

Μια άλλη έρευνα μελέτησε τα αποτελέσματα της από του στόματος χορήγησης προβιοτικών σε παχύσαρκα μη διαβητικά ποντίκια ηλικίας 4 εβδομάδων. Σε ηλικία 32 εβδομάδων, μόλις 21% των ποντικών που έλαβαν προβιοτικά ανέπτυξαν διαβήτη έναντι ποσοστού της τάξης του 81% στην ομάδα ελέγχου που έλαβε αγωγή με διάλυμα φωσφορικών. Τα ποντίκια της πρώτης ομάδας εμφάνισαν μειωμένη φλεγμονή των νησιδίων του παγκρέατος καθώς και μειωμένο ρυθμό καταστροφής των β -κυττάρων. Σε μια άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε ότι ένα προϊόν της ζύμωσης του γάλακτος, το οποίο περιέχει προβιοτικά βακτήρια, καθυστέρησε σημαντικά την εμφάνιση δυσανεξίας στη γλυκόζη, υπεργλυκαιμίας, υπερινσουλιναιμίας και δυσλιπιδαιμίας, και μείωσε το οξειδωτικό στρες σε διαβητικούς αρουραίους που έλαβαν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη (Βέρρας και συν., 2014).

Σε μελέτη στην οποία χορηγήθηκε νορφλοξασίνη και αμπικιλίνη (1g/L) για 2 εβδομάδες σε ποντικούς ob/ob (παχύσαρκους ποντικούς με υπερινσουλιναιμία και δυσλιπιδαιμία) παρατηρήθηκε καταστολή των αερόβιων και αναερόβιων βακτηρίων του τυφλού εντέρου που συνοδεύτηκε από σημαντική βελτίωση της μεταγευματικής γλυκαιμίας και της ανοχής στη γλυκόζη. Τα επίπεδα πλάσματος των λιπο-πολυσάκχαριτών και η έκφραση του TNF- α στη νήστιδα ήταν σημαντικά

χαμηλότερα στην ομάδα των ποντικών στα οποία είχαν χορηγηθεί αντιβιοτικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τροποποίηση του μικροβιώματος του εντέρου από τον συνδυασμό νορφλοξασίνης και αμπικιλίνης βελτίωσε τη φλεγμονώδη κατάσταση του εντέρου. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα όταν στα ποντίκια χορηγήθηκε πολυμυξίνη Β και νεομυκίνη (Βέρρας και συν., 2014).

Συζήτηση - Συμπεράσματα

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει εξελιχθεί σε μια παγκόσμια επιδημία που πλήττει μεγάλα τμήματα της κοινωνίας, δημιουργώντας επιβάρυνση στην παγκόσμια υγεία και οικονομία. Οι έρευνες έχουν εντοπίσει μια σειρά πολλαπλών παραγόντων κινδύνου όπως η γενετική προδιάθεση, οι επιγενετικές αλλαγές, ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής και η αλλοιωμένη μικροβιοτική του εντέρου που προκαλούν δυσλειτουργία των β-κυττάρων, υπεργλυκαιμία, υπερχοληστερολαιμία, δυσλιπιδαιμία, ελαττωματική έκκριση κυτοκινών και οξειδωτικό στρες που σχετίζονται με τον ΣΔ διαβήτη τύπου 2.

Τα τελευταία χρόνια οι γνώσεις σχετικά με τον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στην παθογένεια του διαβήτη έχουν αυξηθεί σημαντικά. Με βάση την μέχρι τώρα βιβλιογραφία, οι καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες που διερευνούν τις επιδράσεις της χορήγησης προβιοτικών στις μεταβολικές παραμέτρους, το γλυκαιμικό έλεγχο, το λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με προδιαβήτη και ΣΔ τύπου 2 είναι περιορισμένες και εξαιρετικά ετερογενείς. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται μια καταγραφή των νεότερων εξελίξεων όσον αφορά την χρήση προβιοτικών στην πρόληψη και τον έλεγχο του ΣΔ τύπου 2 αλλά και του προδιαβήτη. Συγκεκριμένα καταγράφηκαν 9 «διπλές-τυφλές» κλινικές δοκιμές χορήγησης προβιοτικών σκευασμάτων σε ανθρώπους καθώς και 8 μελέτες ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης.

Τα κυριότερα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν στις έρευνες ήταν γαλακτοβάκิลλοι. Στις 9 κλινικές δοκιμές αναφέρονται τα: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis subsp lactis* BB-12, *B. lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus Casei*, *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Bulgaricus*, *Bifidobacterium Breve*, *Bifidobacterium Longum*. Η συνολική ημερήσια δόση χορήγησης προβιοτικού ποικίλει από 10^6 μονάδες (CFU) έως 10^9 CFU.

Η παρούσα ανασκόπηση, έδειξε ότι η μακροχρόνια χορήγηση υψηλών δοσολογιών προβιοτικών, ιδιαίτερα υποστελεχών *Lactobacillus*, έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη διαχείριση του διαβήτη. Οι περισσότερες μελέτες σε ανθρώπους αλλά και σε ζώα κατέγραψαν αλλαγές σε τουλάχιστον μια από τις μεταβολικές παραμέτρους, το γλυκαιμικό έλεγχο ή το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Επιπρόσθετα, η χορήγηση προβιοτικών οδήγησε σε διαμόρφωση των προφίλ λιπιδίων, αύξηση των αντιοξειδωτικών παραγόντων και μείωση των προ-φλεγμονωδών δεικτών.

Πιο αναλυτικά: όλες οι κλινικές δοκιμές χορήγησης προβιοτικών έδειξαν βελτίωση σε παραμέτρους όπως η γλυκόζη ορού (νηστείας και μεταγευματική), η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Επίσης κάποιες έρευνες έδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στην ομοίωση της γλυκόζης, όσο και σε δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. Ως προς το λιπιδαιμικό προφίλ υπήρξαν έρευνες που δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με τις ομάδες ελέγχου. Όμως δεν υπήρξε απόλυτη συμφωνία μεταξύ των διαφόρων ερευνών. Επομένως, από τις κλινικές δοκιμές χορήγησης προβιοτικών δεν προέκυψαν ασφαλή συμπεράσματα.

Οι έρευνες μετα-ανάλυσης έδειξαν συμφωνία ως προς την επίδραση των προβιοτικών. Όλες οι έρευνες ανέφεραν ότι η χορήγηση προβιοτικών σκευασμάτων οδήγησε σε μείωση της FBG σε και των επιπέδων της HbA1c. Επίσης ως προς τους λιπιδικούς δείκτες, υπήρξε βελτίωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης των κύριων κλασμάτων αυτής και λοιπών λιποπρωτεϊνών σε διαβητικούς τύπου 2. Τα συμπεράσματα αυτά όμως δεν είναι ασφαλή διότι η ετερογένεια των μελετών ήταν πολύ μεγάλη. Οι μισές από τις μελέτες μετα-ανάλυσης ανέφεραν μέτρια και οι άλλες μισές υψηλή ετερογένεια.

Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να αποτελέσει έναν σημαντικό τροποποιησιμο περιβαλλοντικό παράγοντα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαβητικών ατόμων. Με τα μέχρι τώρα δεδομένα σχετικά με τον μηχανισμό δράσης και τις ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών, είναι πολύ δύσκολο να εξαχθούν ακριβή συμπεράσματα από αυτές τις δοκιμές λόγω της ετερογένειας των πληθυσμών των ασθενών που μελετήθηκαν. Ο σημαντικότερος περιοριστικός παράγοντας της έρευνας ήταν οι διαφορετικοί μεθοδολογικοί σχεδιασμοί και τα διαφορετικά πρωτόκολλα των μελετών, η χρήση διαφορετικών προβιοτικών προϊόντων ή καψουλών, οι διαφορετικές ποσότητες που χορηγούνται αλλά και η μέθοδος χορήγησης. Παραμένει η ανάγκη για καλά σχεδιασμένες, ελεγχόμενες, επαρκώς δοκιμασμένες, εκτενείς σε χρόνο και μέγεθος δείγματος μελέτες που θα αντικατοπτρίζουν τον πραγματικό ρόλο των προβιοτικών στην πρόληψη του ΣΔ τύπου 2 και του προδιαβήτη.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Βέρρας Χ, Παπαζαφειροπούλου ΑΚ, Μελιδώνης Α. Σακχαρώδης διαβήτης και εντερικό μικροβίωμα. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2014 27(4): 202-209.
- Διαβητολογική Εταιρία Βόρειας Ελλάδας - ΔΕΒΕ, ΟΔΗΓΟΣ ΓΙΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ, Θεσσαλονίκη, 2013
- Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Πρόληψη και Αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη και των επιπλοκών του, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Ε.ΚΕ.ΔΙ., 2012.
- Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2018.
- ΧΔ Τούντας. Σακχαρώδης διαβήτης: Θεωρία-πράξη. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 2003.
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015; available at: <http://www.diabetes.teithe.gr/UsersFiles/entypa/STANDARDS%20OF%20MEDICAL%20CARE%20IN%20DIABETES%202015.pdf>
- Akbari V, Hendijani F. Nutrition in Clinical Care Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*. 2016; 74(12):774–784.
- Barengolts E. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: review of randomized controlled trials. *Endocr Pract*. 2016 22(10):1224-1234.
- Bernini LJ, Alfieri DF, Lozovoy MAB, Mari NL, Cíntia Hoch Batistade de Souza CHB, Dichi I, Costa GN. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome, *Nutrition*. 2016; 32(6): 716-719.
- De Fronzo R.A., Ferrannini E., Zimmet P., George K., Alberti M.M., “Textbook of Diabetes Mellitus”, Fourth Edition, John Wiley & Sons Ltd, 2015.
- Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V, and Akbarian-Moghari A. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J. Dairy Sci*. 2011; 94:3288–3294.
- FAO/WHO (2001) Joint FAO/WHO Expert Consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba, Argentina, October 2001.
- Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, Gareau M, Murphy EF, Saulnier D, Loh G, Macfarlane S, Delzenne N, Ringel Y, Kozianowski G, Dickmann D,

- Lenoir-Wijnkoop I, Walker C, Buddington R. Dietary prebiotics: current status and new definition. *IFIS Functional Foods Bulletin*, 2011, 7:1–19.
- Hariri M, Salehi R, Feizi A, Mirlohi M, Ghiasvand R, Habibi N. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial on probiotic soy milk and soy milk: effects on epigenetics and oxidative stress in patients with type II diabetes, *Genes Nutr*. 2015; 10:52.
- International Diabetes Federation, Online version of IDF Diabetes Atlas, 2017, available at: <file:///C:/Users/Dell/Downloads/IDF-DA-8e-EN-finalR3.pdf>
- Kasińska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis, *POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNĘTRZNEJ*. 2015; 125 (11).
- Katsilambros N, Aliferis K, Darviri CH, Evidence for an increase in the prevalence of knowndiabetes in a sample of urban population in Greece. *Diabet Med*. 1993 10: 87-90.
- Li C, Li X, Han H, Cui H, Peng M, Wang G, Wang Z. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Medicine*. 2016; 95:26.
- Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact ofmaternal probiotic-supplemented dietary counseling during pregnancy on colostrum adiponectin concentration: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Early Hum Dev*. 2012; 88(6): 339–344.
- Mahboobi S, Iraj B, Maghsoudi Z, Feizi A, Ghiasvand R, Askari G, Maayeshi N. The Effects of Probiotic Supplementation on Markers of Blood Lipids, and Blood Pressure in Patients with Prediabetes: A Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med*. 2014; 5: 1239-46.
- Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH, Effect of Probiotics on Lipid Profile, Glycemic Control, Insulin Action, Oxidative Stress, and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A Clinical Trial. *Iran J Med Sci*. 2013 38(1): 38–43.
- Moroti C, Souza Magri L, de Rezende Costa M, Cavallini DCU, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis* 2012; 11(1): 29.
- Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysoshoou C, The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. *Diabet Med*. 2005 22: 1581-1588.
- Panwar H, Rashmi HM, Batish VK, Grover S. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes – prospects and perspectives, *Diabetes Metab Res Rev* .2013; 29: 103–112.
- Probiotics, prebiotics and the gut microbiota, International Life Sciences Institute -ILSI, 2013.
- Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e132121.

- Samah S, Ramasamy K, Lim SM, Neoh CF. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016; 118: 172-182.
- Shao F, Yang C, Liu X, Yang D. Application of microbiological and immunological enteral nutrition in patients with gastrointestinal cancer complicated with diabetes mellitus. *Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2012; 15(5): 476–479.
- Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials, *British Journal of Nutrition*, 2016 115(7): 1137-1177.
- The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Health Information Center, Causes of Diabetes, available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/causes>
- Tonucci LB, dos Santos KMO, de Oliveira LL, Ribeiro SMR, Martino HSD. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition*. 2017; 36: 85-92.
- Who (2006), Definition of diabetes, available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43588/9241594934_eng.pdf;jsessionid=6EF0E8A903A454369A17EDCFCD291844?sequence=1
- Zhang Q, Wu Y, Fei X, Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials, *medicina*. 2016; 52: 28-34.